

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

HABILITATIONSSCHRIFT

Spiral-CT zur Diagnostik fokaler Leberläsionen -Methodische Entwicklungen, klinische Ergebnisse und Perspektiven

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Diagnostische Radiologie

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von Herrn Dr. med.
Lars Kopka
geboren am 11.03.1964 in Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Bautz, Universität Erlangen-Nürnberg
2. Prof. Dr. med. J. Debatin, Universitätsklinikum Essen

Datum der Promotion: 17.07.2001

Abstrakt

Zur Optimierung der Diagnostik fokaler Leberläsionen mittels Spiral-CT, einschließlich der Mehrschicht-Technik, wurden methodische Aspekte evaluiert und experimentelle Untersuchungen durchgeführt. Die erzielten Ergebnisse konnten anschließend in klinischen Studien überprüft werden.

Es stellte sich dabei heraus, daß die diagnostische Aussagekraft der Spiral-CT der Leber erheblich von den angewendeten Untersuchungsparametern wie Schichtdicke, Pitchfaktor, Rekonstruktionsintervall und Röhrenstrom abhängig ist. Diese sollten optimal aufeinander abgestimmt werden, um ein möglichst hohes Kontrast-zu Rausch Verhältnis von Läsionen zum umgebenden Leberparenchym zu erreichen.

Ein weiterer wesentlicher methodischer Aspekt war die intravenöse Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels. Hier zeigte sich insbesondere die zeitliche Anpassung des Kontrastmittelbolus an den Start der CT-Untersuchung als bedeutsam. Es wurden diesbezüglich verschiedene Verfahren entwickelt und überprüft. Dabei erwies sich in experimentellen und klinischen Untersuchungen eine spezielle CT-Software zum semiautomatischen Bolustracking als besonders erfolgreich und stellt den derzeitig anerkannten Referenzstandard dar.

Die Untersuchung der Leber in mehreren Perfusionsphasen, der sog. arteriellen und der portalvenösen Phase war bei Patienten mit hypervaskularisierten Tumoren besonders sensitiv und spezifisch, wohingegen sich bei hypovaskularisierten Leberläsionen die alleinige portalvenöse Phase als ausreichend erwiesen hatte. Auf die Nativuntersuchung kann bei der Leberdiagnostik generell verzichtet werden.

Die Spiral-CT erwies sich nach entsprechenden Optimierungsschritten, insbesondere nach Etablierung der Mehrschicht-Spiral-CT, als ein hervorragendes Verfahren für die Diagnostik fokaler Leberläsionen.

Schlüsselworte:

Computertomographie, Kontrastmittel, Leber, Lebertumoren

Abstract

Different methodological aspects and experimental studies were performed for the optimization of the diagnostics of focal liver lesions with helical CT including the multi-slice technique. The obtained results were evaluated in successive clinical examinations.

The diagnostic impact of helical CT was substantially influenced by various CT scan parameters such as slice thickness, pitch factor, reconstruction interval and tube current. These parameters should be ideally adapted for a sufficiently high contrast-to-noise ratio of liver lesions in respect to the surrounding parenchyma.

The intravenous administration of iodinated contrast material was another important feature. Especially the tailoring of the contrast material bolus to the start of the CT scan was essential. Different techniques were developed and evaluated for this reason. In experimental and clinical studies a specially developed CT software for a semiautomatic bolus-tracking proved to be successful and represents the current standard of reference.

The examination of the liver in different perfusion phases, eg. arterial and portal venous phase, was very sensitive and specific in patients with hypervascular liver tumors while the portalvenous phase alone was sufficient for hypovascular liver lesions. The unenhanced CT series could be omitted in all instances.

Helical CT, especially after introduction of the multi-slice technique proved to be a very effective diagnostic tool for the evaluation of focal liver lesions.

Keywords:

computed tomography, contrast material, liver, liver tumors

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| ABSTRAKT | 3 |
| ABSTRACT | 4 |
| EINLEITUNG | 8 |
| FRAGESTELLUNGEN | 10 |
| LEBERTUMOREN UND TUMORÄHNLICHE LÄSIONEN | 12 |
| BENIGNE LEBERTUMOREN | 13 |
| MALIGNE LEBERTUMOREN | 14 |
| GRUNDLAGEN DER BILDGEBENDEN VERFAHREN | 16 |
| SONOGRAPHIE | 16 |
| MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT) | 17 |
| NUKLEARMEDIZINISCHE VERFAHREN | 19 |
| COMPUTERTOMOGRAPHIE (CT) | 20 |
| SPIRAL-CT | 22 |
| TECHNIK | 22 |
| LEBERDIAGNOSTIK | 27 |
| RÖNTGENKONTRASTMITTEL | 31 |
| KM-GRUPPEN UND PHYSIKOCHEMISCHE EIGENSCHAFTEN | 32 |
| KM-KINETIK | 33 |
| NEBENWIRKUNGEN | 34 |
| METHODISCHE ASPEKTE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN | 35 |
| PHYSIKALISCHE ASPEKTE DER SPIRAL-CT DER LEBER | 35 |
| <i>Schichtempfindlichkeitsprofile (SSP)</i> | 35 |
| <i>Experimentelle Untersuchungen der Scanparameter</i> | 36 |
| <i>Einzeilen-Spiral-CT</i> | 37 |
| Einfluß der Schichtdicke | 37 |
| Einfluß des Pitchfaktors | 38 |
| Messung der Kontrast-zu-Rausch Verhältnisse | 38 |
| Einfluß des Rekonstruktionsintervalles | 38 |
| Einfluß des Röhrenstroms | 39 |
| <i>Mehrzeilen-Spiral-CT</i> | 39 |

| | |
|--|-----------|
| Einfluß der Schichtdicke und des Tischvorschubs | 40 |
| Einfluß des Rekonstruktionsintervalles | 40 |
| Strahlenexposition | 40 |
| Reduktion der Strahlenexposition | 41 |
| Anatomisch adaptierter Röhrenstrom | 42 |
| OPTIMIERUNG DER KONTRASTMITTELGABE..... | 44 |
| <i>Injektionsgeschwindigkeit</i> | <i>44</i> |
| <i>Kontrastmittelkonzentration</i> | <i>45</i> |
| <i>Kontrastmitteltyp (monomer/dimer)</i> | <i>47</i> |
| BESTIMMUNG DER KM-TRANSITZEITEN | 47 |
| <i>Messungen am Kreislaufmodell.....</i> | <i>48</i> |
| Messung von Röntgenkontrastmitteln..... | 49 |
| Messung eines Farbstoffes..... | 49 |
| Kinetik eines Ultraschallkontrastmittels (USKM)..... | 50 |
| <i>Messungen am Patienten</i> | <i>51</i> |
| Messung eines Ultraschallkontrastmittels..... | 51 |
| <i>Entwicklung eines Bolustracking-Verfahrens.....</i> | <i>51</i> |
| Bedeutung des Bolustrackings | 54 |
| Berechnung der KM-Passagezeiten | 56 |
| Vergleich des Bolustrackings mit anderen Verfahren | 56 |
| AKTIVIERUNG DES KOMPLEMENTSYSTEMS DURCH KM | 57 |
| INDIKATIONEN FÜR BIPHASISCHE CT-UNTERSUCHUNGEN | 58 |
| STATISTISCHE VERFAHREN | 61 |
| EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE ERGEBNISSE..... | 63 |
| PHYSIKALISCHE ASPEKTE DER SPIRAL-CT DER LEBER..... | 63 |
| <i>Schichtempfindlichkeitsprofile (SSP)</i> | <i>63</i> |
| <i>Experimentelle Untersuchungen der Scanparameter</i> | <i>65</i> |
| <i>Einzeilen-Spiral-CT.....</i> | <i>65</i> |
| Einfluß der Schichtdicke | 65 |
| Einfluß des Pitchfaktors | 66 |
| Messung der Kontrast-zu-Rausch Verhältnisse..... | 67 |
| Einfluß des Rekonstruktionsintervalles | 68 |
| Einfluß des Röhrenstroms | 69 |
| <i>Mehrzeilen-Spiral-CT.....</i> | <i>70</i> |
| Einfluß der Schichtdicke und des Tischvorschubs..... | 70 |
| Einfluß des Rekonstruktionsintervalles | 72 |
| <i>Strahlenexposition</i> | <i>72</i> |

| | |
|---|------------|
| Reduktion der Strahlenexposition | 73 |
| Anatomisch adaptierter Röhrenstrom | 73 |
| OPTIMIERUNG DER KONTRASTMITTELGABE..... | 75 |
| <i>Injektionsgeschwindigkeit</i> | 75 |
| <i>Kontrastmittelkonzentration</i> | 77 |
| <i>Kontrastmitteltyp (monomer/dimer)</i> | 79 |
| BESTIMMUNG DER KONTRASTMITTELTRANSITZEITEN | 80 |
| <i>Messungen am Kreislaufmodell</i> | 80 |
| <i>Messungen am Patienten</i> | 82 |
| Messung eines Ultraschallkontrastmittels..... | 82 |
| <i>Entwicklung eines Bolustracking-Verfahrens</i> | 83 |
| Bedeutung des Bolustrackings | 85 |
| Berechnung der Passagezeiten des Kontrastmittels | 88 |
| Vergleich verschiedener Verfahren | 89 |
| AKTIVIERUNG DES KOMPLEMENTSYSTEMS DURCH KM | 90 |
| INDIKATION FÜR BIPHASISCHE LEBERUNTERSUCHUNGEN | 92 |
| DISKUSSION | 100 |
| SCHLUßFOLGERUNGEN | 120 |
| LITERATUR | 125 |

Einleitung

Die häufigste Indikation zum Einsatz bildgebender Verfahren in der Leberdiagnostik ist die Frage nach fokalen Läsionen. Bei positiven Befunden soll das Untersuchungsverfahren Hinweise zur Artdiagnose liefern. Im Rahmen des Stagings und der Nachsorge diverser Tumorerkrankungen handelt es sich hierbei mehrheitlich um sekundäre Lebertumoren. Von sämtlichen malignen Lebertumoren beträgt der Anteil der Metastasen ca. 90 % (Schwickert et al. (1993), Winkeltau und Kraas (1994)). Etwa ein Drittel aller Malignome metastasiert in die Leber. Häufig sind dies kolorektale Karzinome, aber auch Mamma-, Bronchial-, Nieren-, Magen- und Pankreaskarzinome sowie endokrine Tumoren, Keimzelltumoren und Melanome. Darunter weisen insbesondere die Metastasen kolorektaler Karzinome einen besonderen Status auf. Speziell bei diesen spielen Anzahl, Größe und Topographie in Relation zu den Lebersegmenten eine wichtige Rolle für eine evtl. Operationsindikation, das potentielle chirurgische Vorgehen und die Prognose (Sugarbaker (1990)). Durch die Resektion kolorektaler Lebermetastasen mit kurativer Zielsetzung leben ein Jahr nach der Operation 75 % gegenüber nur 28 % der Patienten ohne Metastasenresektion (Rougier et al. (1995)). Dabei werden 5-Jahresüberlebensraten von 31 – 47 % bei sorgfältiger Indikationsstellung erreicht (Scheele et al. (1990), Sugihara et al. (1993), Isenberg et al. (1996)). Neu erkannte Filiae entstehen meist auf dem Boden von primär nicht detektierten Metastasen und seltener durch eine unzureichende Resektion (Harnet et al. (1994)). Somit besitzt die bildgebende Diagnostik einen hohen Stellenwert für die adäquate Therapieplanung und es werden große Anforderungen an diese Methoden gestellt.

Die Sonographie gilt bei der Frage nach intrahepatischen Raumforderungen unverändert als Screeningverfahren der Wahl, während die Computertomographie (CT) bei zweifelhaften sonographischen Befunden wegen ihrer höheren Sensitivität und Spezifität eingesetzt wird (Nelson et al (1991), Leen et al (1995)). Außerdem wird die CT häufig in der prä- und postoperativen Diagnostik benutzt, auch um gleichzeitig andere sonographisch schwierig zu beurteilende extrahepatische Regionen zu untersuchen. Dabei erhöht die intravenöse Gabe von Röntgenkontrastmitteln (RKM) die Detektion und Charakterisierung intrahepatischer Läsionen gegenüber der Nativdiagnostik beträchtlich (Foley (1989), Nelson et al. 1991)). Die CT nach direkter

Applikation des RKM in die A. hepatica (CTA) oder die A. lienalis bzw. A. mesenterica superior (CTAP) erreicht hohe Sensitivitäten hinsichtlich der Detektion fokaler Leberläsionen bei allerdings niedrigen Spezifitäten (Heiken et al (1989), Baron (1994)). Dieses invasive Verfahren wird daher relativ selten und dann hauptsächlich in der präoperativen Diagnostik, additiv zur CT nach intravenöser Kontrastmittel (KM)-Gabe eingesetzt. Die Bedeutung dieser Methode scheint in den letzten Jahren aufgrund der genannten Nachteile und der rasanten Weiterentwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) abzunehmen. Die MRT genießt neben der nicht vorhandenen oder minimalen Invasivität den Vorteil eines hohen methodeninhärenten Weichteilkontrastes. Die Entwicklung neuer hepatotroper Kontrastmittel trägt ebenfalls zur Fortentwicklung dieses Verfahrens bei. Nuklearmedizinische Methoden spielen zur Zeit für die Detektion fokaler Leberläsionen keine entscheidende Rolle. Sie werden aber in ausgewählten Einzelfällen zur Präzisierung der Artdiagnose bekannter Tumoren herangezogen.

In den letzten zehn Jahren hat die CT trotz der zunehmenden Bedeutung der MRT nicht wesentlich an Bedeutung für die Leberdiagnostik verloren. Dieses ist hauptsächlich auf die breite Verfügbarkeit der Methode und grundlegende Weiterentwicklungen im technischen Bereich zurückzuführen. Hierbei ist vor allem an die Einführung der Spiral-Technik im Jahre 1989 zu denken, die sich aufgrund ihrer schnellen und lückenlosen Erfassung eines Datenvolumens als vorteilhaft erweist. Hier muß insbesondere auf die dadurch bedingte verbesserte diagnostische Ausnutzung des applizierten KM-Bolus hingewiesen werden. Es bestehen aber noch große Unsicherheiten hinsichtlich der einzusetzenden Scanparameter und der bolusförmigen KM-Applikation für eine CT-Untersuchung der Leber. Hieraus resultieren zunehmende Bemühungen im Hinblick auf eine verbesserte Harmonisierung zwischen der Spiral-CT und dem KM-Bolus. Eine Fortentwicklung und Standardisierung der CT-Scanprotokolle nach intravenöser KM-Applikation erscheint daher unerlässlich, um eine Verbesserung der Diagnostik fokaler Leberläsionen zu erzielen.

Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit sollen zunächst methodische Faktoren bei der Spiral-CT Diagnostik von fokalen Leberläsionen hinterfragt werden. Dabei werden können in experimentellen Versuchen mit Leberphantomen folgende gerätetechnisch-physikalische Aspekte beurteilt:

- Einfluß von Schichtdicke, Pitchfaktor und resultierender Tischgeschwindigkeit, vom Rekonstruktionsintervall sowie vom Röhrenstrom auf die Detailerkennbarkeit kleiner umschriebener Objekte im Leberphantom
- Niedrigkontrastauflösung eines Spiral-CT mit Mehrzeilen-Detektortechnik im experimentellen Vergleich mit einer üblichen Einzeilen-Detektortechnik
- Wirksamkeit eines anatomisch adaptierten Röhrenstroms zur Reduktion der Strahlenexposition und der dabei resultierenden Bildqualität in der klinischen Anwendung

Im Hinblick auf die Anwendung von RKM in der Leberdiagnostik sollen in klinischen Studien folgende Fragestellungen behandelt werden:

- Einfluß der KM-Injektionsgeschwindigkeit, der KM-Konzentration und des KM-Typs auf die Kontrastierung des Leberparenchyms?
- Bedeutung des KM-Typs (monomer/dimer) für die Aktivierung des Komplementsystems als Auslöser verzögerter allergoider Reaktionen?

Die exakte Anpassung der Spiral-CT an bestimmte Leberperfusionsphasen ist von den individuellen Transitzeiten des KM abhängig. Zur Bestimmung der Transitzeiten erfolgen zunächst experimentelle Untersuchungen an einem Kreislaufmodell mit verschiedenen Fragestellungen:

- Einfluß von KM-Typen und -konzentrationen auf die Bolusgeometrie?
- Bedeutung unterschiedlicher Injektionsparameter auf die Bolusform?

Zur vorherigen Bestimmung der individuellen KM-Transitzeiten werden verschiedene Möglichkeiten experimentell und anschließend klinisch evaluiert:

- Messung eines Farbstoffes bzw. eines Ultraschallkontrastmittels als geeignetes Verfahren für die Transitzeitbestimmung.
- Entwicklung einer mathematischen Gleichung mit Hilfe von intrinsischen Patientenvariablen und deren Nutzen für die vorherige Festlegung der KM-Kreislaufzeit.
- Eignung einer speziell entwickelten CT-Software zum KM-Bolustracking.

Zur Überprüfung der klinischen Wertigkeit der semiautomatischen KM-Bolustriggerung werden mehrere diagnostisch relevante Probleme bearbeitet:

- Bedeutung der Methode zur Bestimmung der CT-Startverzögerung für die arterielle und portalvenöse Perfusionsphase?
- Wertigkeit zur optimalen Wahl des CT-Startdelays für die biphasische Spiral-CT der Leber im Vergleich zu anderen Möglichkeiten?
- Einfluß des Verfahrens auf die Leberkontrastierung während der PVP?
- Sinnvoller Einsatz der Methode bei allen Patienten?

Die mehrphasige Spiral-CT wird zunehmend als Standardverfahren für die Diagnostik fokaler Leberläsionen eingesetzt. Dabei ergeben sich verschiedene Fragen:

- Wertigkeit der einzelnen Untersuchungsphasen (nativ, arteriell, portalvenös) bzw. ihrer Kombination für die Detektion und –charakterisierung von hypo- und hypervaskularisierten Läsionen?
- Festlegung eines zeit- und kosteneffektiven Untersuchungsprotokolls in Kenntnis bestimmter anamnestischer Angaben?

Lebertumoren und tumorähnliche Läsionen

Tumoren der Leber sind entweder primär hepatische oder sekundär metastatische Läsionen. Die primären Lebertumoren gehen entweder von Hepatozyten, von Gallengangsepithelien oder von mesenchymalen Strukturen der Leber aus. Dabei gibt es benigne und maligne Veränderungen (Tabelle 1).

| <u>benigne Tumoren</u> | <u>maligne Tumoren</u> |
|---------------------------------------|----------------------------|
| epitheliale Tumoren | |
| Leberzelladenom | hepatozelluläres Karzinom |
| Gallengangsadenom | Cholangiokarzinom |
| biliäres Zystadenom | biliäres Zystadenokarzinom |
| Karzinoid | Plattenepithelkarzinom |
| mesenchymale Tumoren | |
| kavernöses Hämangiom | Hämangiosarkom |
| Hämangioendotheliom | undifferenziertes Sarkom |
| Fibrom | Fibrosarkom |
| Leiomyom | Leiomyosarkom / -blastom |
| Lipom | |
| gemischte Tumoren | |
| Teratom | Hepatoblastom |
| tumorähnliche Läsionen | |
| fokal-noduläre Hyperplasie | |
| mesenchymales Hamartom | |
| Mikrohamartom (von-Meyenburg Komplex) | |

Benigne Lebertumoren

Die häufigste benigne Leberneoplasie ist das Hämangiom mit einer Inzidenz zwischen 1-20% bei Autopsien (Craig et al. (1989)). Der Tumor tritt bei Frauen etwas häufiger als bei Männern auf. Das Wachstum ist östrogen- bzw. progesteroninduziert. Das Hämangiom ist häufiger bei Mehrgebärenden und nimmt an Größe während der Schwangerschaft oder unter oraler Antikonzeption zu (Blum (1995)). Es besteht histologisch aus endothel ausgekleideten blutgefüllten Hohlräumen, die manchmal von fibrösen Septen unterteilt werden. Häufig liegen arteriovenöse Shunts vor. Gelegentlich kommt es zur Thrombosierung der Bluträume mit Vernarbungen und Verkalkungen. Hämangiome können eine Größe von mehr als 20 cm erreichen und im Kindesalter aufgrund der großen Shuntvolumina sogar zur Herzinsuffizienz führen. Ein Entartungsrisiko ist nicht bekannt (Craig et al. (1989)).

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) ist mit einer Inzidenz von 8% in einer Sektionsserie zu beobachten (Craig et al. (1989)). Es sind überwiegend Frauen zwischen 20 und 50 Jahren betroffen. Das Tumorstadium ist auch bei diesem Tumor hormoninduziert. Nach Absetzen der Hormonbehandlung kommt es häufig zur Regression der FNH. Dennoch bleibt die Pathogenese unklar. Die FNH wird verschiedentlich als Neoplasie, als Hamartom, als Folge einer Ischämie oder einer fokalen Verletzung bzw. als hyperplastische Reaktion auf eine präexistente arterielle Fehlbildung angesehen (Blum (1995)). Nur etwa 10 % der Patienten sind symptomatisch mit intermittierenden chronischen Oberbauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Übelkeit. Selten tritt eine akute Schmerzsymptomatik nach einer Tumorruptur auf. Die FNH ist typischerweise ein hypervaskularisierter Tumor ohne Kapsel. Histologisch besteht dieser Prozeß aus einem zentralen sternförmig verlaufenden Narbengewebe mit septierten Ausläufern zur Peripherie, die sog. Pseudolobuli unterteilen. Diese enthalten Kupffersche Sternzellen, Sinusoide, reguläre Hepatozyten, Gallengänge und entzündliche Infiltrate. Die Zentralvenen und Portalfelder fehlen im Gegensatz zu septalen arteriellen und venösen Gefäßen. Die Mehrzahl der meist solitären FNH ist kleiner als 5 cm (Buetow et al. (1996)). Ein malignes Transformationspotential der FNH ist nicht bekannt (Craig et al. (1989)).

Das hepatozelluläre Adenom tritt überwiegend bei Frauen im Alter zwischen 15 und 45 Jahren auf (90 %), die orale Antikonzeptiva einnehmen (90 %). Meistens besteht die

Einnahme des Medikaments seit über 5 Jahren. Klinisch epidemiologische Studien belegen ein hormoninduziertes Tumorwachstum. Der Tumor ist durch eine monotone Proliferation von Hepatozyten aber ohne das Vorliegen von Zentralvenen, Portalfeldern oder Gallengängen charakterisiert. Oftmals lassen sich in einem hepatozellulären Adenom keine Kupfferschen Sternzellen nachweisen. Es können kleine Tumorarterien, kleinere Einblutungen und Nekrosen vorliegen. Meistens liegt das hepatozelluläre Adenom solitär vor und hat einen Durchmesser von > 5 cm bei Diagnosestellung (Blum (1995)). Das hepatozelluläre Adenom kann in ein HCC übergehen und muß daher als potentielles Prämalignom betrachtet werden (Tao (1991)). Die übrigen benignen Tumoren der Leber kommen mit einer weitaus geringeren Inzidenz vor und haben für die radiologische Differentialdiagnose keine größere Bedeutung.

Maligne Lebertumoren

Der häufigste maligne Lebertumor ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das sich klinisch mit rascher Progredienz und limitierten therapeutischen Möglichkeiten manifestiert (Petry et al. (1997)). Das HCC ist weltweit eines der häufigsten Karzinome (ca. 6 % aller Malignome beim Mann) mit erheblichen geographischen Schwankungen. Während in Nordamerika und Europa das HCC nur mit einer Inzidenz von 1 – 3 pro 100 000 Einwohner und Jahr vorkommt, ist es in Gebieten in Afrika und Südostasien mit einer Häufigkeit von bis zu 150 pro 100 000 Einwohner und Jahr auftritt (Peters et al. (1994), Petry et al. (1997)). Die HCC Inzidenz ist sehr eng mit der Prävalenz der Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion assoziiert, so daß von einem kausalen Zusammenhang ausgegangen werden kann. Das HCC entwickelt sich jedoch auch als Folge anderer chronischer Hepatopathien, die durch Faktoren wie z.B. Hepatitis-C und D, Alkohol, Aflatoxine, Hämochromatose, α -1-Antitrypsinmangel oder Porphyrrie verursacht werden (Tsukuma et al. (1993)). Bei der Mehrzahl der HCC Patienten (60 – 90 %) besteht gleichzeitig eine Leberzirrhose (Blum (1995)). Das klinische Bild der Patienten wird vorwiegend durch die Symptome der zumeist zugrunde liegenden Leberzirrhose bestimmt. Histologisch imponiert das HCC entweder hoch bzw. mäßig differenziert oder anaplastisch undifferenziert. Das Wachstumsmuster der entarteten Hepatozyten ist vielfältig. Es reicht von einem singulären ausgedehnten Befund über multifokale abgrenzbare Tumorknoten bis zu den diffusen Wachstumsformen. Es liegen beim HCC häufig Nekrosen und Einblutungen, ebenso wie eine vaskuläre Einsprossung perihepatischer Gefäße vor (Craig et al. (1989)). Das HCC wächst oft invasiv in

benachbarte Organ- oder Gefäßstrukturen (Petry et al. (1997)). Das langsam wachsende fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom eine Variante des HCC, die teilweise nicht sicher von der FNH unterschieden werden kann. Bei dieser Entität liegen selten Nekrosen oder Einblutungen vor. Eine zugrundeliegende Leberzirrhose ist ebenso wie eine HBV-Infektion selten (Craig et al. (1989)).

Das Cholangiokarzinom (CC) entsteht entweder intrahepatisch im Bereich der kleinen (peripheres CC) bzw. großen Gallenwege (hiläres CC) oder extrahepatisch im Bereich der Gallengänge (Gallengangskarzinom) (Blum (1995)). Die extrahepatischen Gallengangskarzinome werden klinisch weiter nach ihrer Höhenlokalisation eingeteilt (proximales, mittleres und unteres Gallenwegsdrittel). Dabei werden die proximalen oder zentralen Gallenwegskarzinome häufig auch als Klatskin-Tumore bezeichnet und heute noch nach Bismuth und Corlette (1975) klassifiziert. Die intrahepatischen CC werden mit dem HCC in einer Gruppe zusammengefaßt und nach den gleichen Regeln klassifiziert (Schmielau et al. (1997)). Sie sind in bis zu 70 % perihilär lokalisiert mit einer Inzidenz von etwa 1 in den USA bis zu ca. 7 pro 100 000 Einwohner in Israel (Carriaga und Henson (1995)). Der Tumor tritt am häufigsten bei Männern im 6. Lebensjahrzehnt auf (Blum (1995)). Die Pathogenese ist assoziiert mit der Infestation durch Leberegel (z.B. *Clonorchis sinensis*), der Aufnahme von Karzinogenen (z.B. Nitrosamine, Aflatoxine, anabole Steroide, Thoriumdioxid), kongenitalen Anomalien der Gallenwege (biliäre Atresie, kongenitale intrahepatische Erweiterung der Gallenwege wie das Caroli-Syndrom) und prädisponierenden Faktoren wie z.B. der primär sklerosierenden Cholangitis, Colitis ulcerosa, α -Antitrypsin-Mangel sowie Gallensteinen (Schmielau et al. (1997)). Die Hepatitis B hingegen spielt pathogenetisch keine Rolle. Das CC manifestiert sich meist als obstruktiver Ikterus (Blum et al. (1995)). Es ist in der Regel ein wenig vaskularisierter, solitärer Tumor mit infiltrativem Wachstum in das Leberparenchym und entlang der Gallenwege. Histologisch zeigt sich meist ein hochdifferenziertes, nicht gallebildendes, sklerosierendes Adenokarzinom (Craig et al. (1989)).

Das Hepatoblastom ist der häufigste kindliche Lebertumor und tritt meist vor dem 3. Lebensjahr auf. Histologisch zeigt der Tumor epitheliale fetale Hepatozyten (epithelialer Typ), teilweise mit mesenchymalen Strukturen (gemischtzelliger Typ) oder kleine undifferenzierte Zellen (anplastischer Typ). Er tritt oft solitär mit einem Durchmesser

von 5 – 15 cm bei Diagnosestellung auf (Blum (1995)). Neben malignen Tumoren mit hepatozellulärem Ursprung kommen auch auch Karzinome mesenchymaler Genese (Angiosarkom, Fibrosarkom, Hämangiotheliom usw.) vor.

Die große Gruppe der Metastasen ist die bei weitem häufigste Ursache für maligne fokale Leberläsionen. Sie kommen in einem Verhältnis von ca. 20:1 zu alle anderen malignen Lebertumoren zusammen vor (Craig et al. (1989)). Bis zu 50% aller an einem Karzinom verstorbenen Patienten weist eine hepatische Filialisierung auf. Die häufigsten Primärtumoren, die eine Lebermetastasierung verursachen sind kolorektale Karzinome (42%), Magenkarzinome (23%), Pankreaskarzinome (21%), Mammakarzinome (14%) und Bronchialkarzinome (13%) (Craig et al. (1989), Blum et al. (1995)). Dabei können morphologisch vor allem hyper- von hypovaskularisierten Metastasen unterschieden werden. Dieses hat einen entscheidenden Einfluß auf die Technik der bildgebenden Diagnostik.

Grundlagen der bildgebenden Verfahren

Während sich die Detektion von fokalen Leberläsionen der konventionellen Röntgendiagnostik weitestgehend entzieht, sind sie mittels der modernen Schnittbildverfahren Sonographie, MRT und CT sowie mit nuklearmedizinischen Methoden gut beurteilbar.

Sonographie

Die Sonographie ist das am häufigsten benutzte bildgebende Verfahren. Die üblichen Ultraschallverfahren beruhen auf der Auswertung multipler Puls-Echo Zyklen längs der einzelnen Ultraschalllinien, deren Position dem Gerät bekannt sind. Die einzelnen Pulse werden in zeitlicher Abfolge vom Schallkopf ausgesendet und die kontinuierlich empfangenen Echos nach ihren Amplituden, Phasen und Frequenzen für jedes Bildinkrement ausgewertet. Dabei wird der Zeitraum zwischen Aussendung eines Pulses und dem Empfang des Echos berücksichtigt. Jeder Schallkopf enthält mindestens ein Piezoelement, das als Sender und Empfänger benutzt wird. Die Schallemission erfolgt unter Ausnutzung des reziproken piezoelektrischen Effektes.

Beim Empfang treten durch einen äußeren Druck elektrische Ladungen auf. Die daraus resultierende proportionale Spannung kann gemessen werden (Klews 1997).

Die Leber eignet sich aufgrund des direkten Kontaktes mit der Abdominalwand und der weitestgehend fehlenden Überlagerung durch Darmgas oder intraperitoneales Fett gut für die sonographische Diagnostik. Diese nicht invasive, kosteneffiziente und schnell durchführbare Technik steht auch bei der Diagnostik fokaler Leberprozesse an erster Stelle. Als invasives sonographisches Verfahren mit hoher Sensitivität steht der intraoperative Ultraschall mittels hochfrequenten Linearschallköpfen zur Verfügung (Leen et al (1995)). Durch den Einsatz der farbkodierten Dopplersonographie kann auch partiell die komplexe Blutversorgung der Leber evaluiert werden (Leen et al. (1995)). Die Nachteile der Sonographie sind bekanntermaßen die starke Untersucherabhängigkeit, die eingeschränkte Beurteilbarkeit einiger Leberabschnitte, der teilweise geringe intrinsische Kontrast zum Tumorgewebe und die relative hohe Artefaktanfälligkeit, die Leberläsionen maskieren oder simulieren kann. Die sonographische Diagnostik der Leber kann auch beim Vorliegen eines Aszites erschwert sein.

Seit einigen Jahren werden auch intravenöse Ultraschallkontrastmittel (USKM) zur Erhöhung der Echogenität bestimmter perfundierter anatomischer Strukturen in der Diagnostik eingesetzt. Die bisher entwickelten USKM basieren auf der Echogenität feinsten Gasbläschen mit einer Durchschnittsgröße von 2 – 3 µm. Das in den letzten Jahren eingeführte USKM (Levovist[®], Schering AG, Berlin, Deutschland), eine Galaktose-Mikropartikel Suspension ermöglicht durch den Zusatz einer Fettsäure nunmehr auch eine Lungenpassage des USKM ohne Auflösung der Gasbläschen. Somit können auch abdominelle Organe, wie der Leber in einer dynamischen Kontrastierungsphase untersucht werden. Hier könnte in Zukunft das USKM zur Bestimmung der Artdiagnose eines bekannten Leberherdes eine gewisse Bedeutung erlangen (Hosten et al. (1999)).

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT basiert auf dem physikalischen Effekt der kernmagnetischen Resonanz (nuclear magnetic resonance, NMR). Dieser wurde bereits 1946 von F. Bloch und E.

Purcell in Festkörpern entdeckt (Bloch (1946), Purcell et al. (1946)), aber erst 1973 von P. Lauterbur für die bildgebende Diagnostik nutzbar gemacht (Lauterbur (1973)). Die ersten klinischen Geräte sind seit 1980 im Einsatz. Dafür eignet sich besonders der häufig im menschlichen Körper vorkommende Wasserstoff aufgrund seiner sehr hohen Nachweisempfindlichkeit zur Messung der kernmagnetischen Resonanz. Nach der Anregung der Protonen durch einen Hochfrequenzimpuls beginnt die Relaxation (Längs- und Querrelaxation) der Protonen, die in den Grundzustand zurückkehren. Spezielle Aufnahmespulen dienen bei MR-Systemen zum Empfang des von den Protonen ausgesendeten Signal. Aus diesen Signalen werden nach einer Ortskodierung (Frequenz- und Phasenkodierung) die MR-Bilder berechnet (Kreisler und Trümmeler (1997)).

Die Untersuchung der abdominalen Organe mittels MRT hat in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Dieses ist der Ausdruck verbesserter Hard- und Softwarekomponenten und der Entwicklung spezieller Kontrastmittel. Als Standardverfahren werden T1 und T2-gewichtete Spin-Echosequenzen verwendet. Aufgrund ihrer relativ langen Untersuchungszeit für die Darstellung der gesamten Leber werden mehrere Meßwiederholungen zur Reduzierung von Atemartefakten durch Bildmittelungen angewendet. Bei guter Kooperation des Patienten sind die Ergebnisse überzeugend. Die T2-gewichteten Sequenzen erweisen sich aufgrund ihres hohen Läsion-Gewebekontrastes als besonders sensitiv für hypovaskularisierte Metastasen (Hamm et al. (1997)). Durch die Entwicklung stärkerer Gradientensysteme und kürzerer Gradientenanstiegszeiten ist es seit einigen Jahren möglich, die gesamte Leber während einer Respirationsphase zu untersuchen. Dieses hat zu einer deutlichen Reduktion der bewegungsbedingten Bildartefakte geführt. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis ist jedoch geringer als bei den Spin-Echosequenzen (Mitchell (1996)).

Die Aussagekraft hinsichtlich der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen kann durch den Einsatz von intravenös applizierbaren Kontrastmitteln verbessert werden (Peterson et al. (1996), Soyer et al. (1996)). Hierzu kommen die sich extrazellulär verteilenden Gadolinium-Chelate, wie das Gd-DTPA (Schering AG, Berlin, Deutschland), Gd-DOTA oder das Gd-HP-DO3A in Frage. Diese Kontrastmittel haben ähnliche pharmakokinetische und biodistributive Eigenschaften wie jodhaltige RKM und können daher für dynamische Untersuchungen genutzt werden. Durch die Einführung

sog. hepatotroper Kontrastmittel wird eine Verbesserung der Detektion und Artdiagnose von Lebertumoren erreicht. Hierbei werden zunächst zwei Gruppen unterschieden: Die retikuloendothelialen Kontrastmittel (Superparamagnetic Iron Oxide Particles = SPIO), wie das AMI-25 oder das SH U 555 A (Schering AG, Berlin, Deutschland), haben eine hohe Gewebespezifität und werden von Zellen des retikuloendothelialen Systems in Leber und Milz sowie im Knochenmark phagozytiert. Die Partikel bewirken eine Verkürzung der T2-Relaxationszeit im Verteilungsraum der gesunden Leber und Milz. Eine weitere Gruppe sind die hepatobiliären Kontrastmittel. Hier sind z.Z. das Mn-DPDP, das Gd-BOPTA und in Zukunft auch das Gd-EOB-DTPA (Schering AG, Berlin, Deutschland) im Einsatz. Sie werden von den Hepatozyten selektiv aufgenommen und in die Galle sekretiert. Analog zu den extrazellulären Gd-Chelaten bewirken sie eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit des gesunden Leberparenchyms. Ein Nachteil einiger bisher zugelassener KM-Subtypen ist die fehlende Bolusapplizierbarkeit (AMI-25 und Mn-DPDP) und somit die mangelnde Aussage hinsichtlich der KM-Perfusion einzelner Läsionen, die zur weiteren Charakterisierung hilfreich sein kann (Mahfouz et al. (1997)). Hier werden aber in naher Zukunft immer mehr Präparate (z.B. SH U 555A und Gd-EOB-DTPA) zur Verfügung stehen, die bolusförmig applizierbar sind und somit auch die Möglichkeit einer dynamischen Studien gewährleisten.

Nuklearmedizinische Verfahren

Die nuklearmedizinische Diagnostik dient vor allem der artdiagnostischen Abklärung bekannter fokaler Leberläsionen und wird somit meistens additiv zur CT- oder MRT Diagnostik eingesetzt. Dabei erweisen sich die nuklearmedizinischen Verfahren als besonders effizient für die Bestätigung oder den Ausschluß der fokal-nodulären Hyperplasie (FNH), des Leberzelladenoms und des Hämangioms. Dafür werden die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie (HBSS) und die Blutpoolszintigraphie (BPS) verwendet. In der Literatur wird die Spezifität dieser Methoden für die Charakterisierung der FNH (HBSS) sowie des Hämangioms (BPS) zwischen 80-95% angegeben (Trampert et al. (1993), Czermak et al. (1993)). Ähnlich wie bei der CT oder MRT relativieren sich diese Ergebnisse bei Befunden mit einem Durchmesser von unter 2 cm. Als weitere nuklearmedizinische Verfahren zur Diagnostik fokaler Leberläsionen stehen die Somatostatinrezeptorszintigraphie mit ^{111}In -markierten Octreopeptiden (z.B. Metastasen endokriner gastroenteraler Tumoren), die Immunszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - oder ^{111}In -markierten monoklonalen Antikörpern (z.B. Metastasen kolorektaler

Karzinome) sowie die Positronenemissionstomographie oder Gammazintigraphie mit ^{18}F FDG zur Verfügung (Czermak et al. (1993)). Sämtliche Verfahren werden in der Regel nicht als primäre Untersuchungsmodalität gewählt, sondern gelten als ein wichtiges Instrument zur Differentialdiagnostik von Läsionen, die durch andere Verfahren detektiert und nicht näher klassifiziert werden können. Inwiefern zukünftig die nuklearmedizinischen Methoden ihre diagnostische Rolle erweitern und sogar therapeutische Funktionen übernehmen, ist jedoch noch nicht sicher abzusehen.

Computertomographie (CT)

Mit der Einführung der CT 1971 stand erstmals ein Verfahren zur überlagerungsfreien zweidimensionalen Darstellung des Körpergewebes zur Verfügung (Hounsfield (1973)). Die Entwicklung dieser Technik durch A. M. Cormack und G. Hounsfield wurde 1979 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Aufgrund der hohen Kontrastauflösung bei gleichzeitig guter Ortsauflösung konnte sich das Verfahren schnell in der klinischen Routine etablieren. Mit Hilfe einer Röntgenröhre, die mehrere Brennflecke oder Focuspositionen haben kann, und eines Kolimators wird ein eng eingebundener Röntgenstrahl erzeugt, der nur die definierte Körperschicht durchdringt (Ewen (1998)). Bedingt durch verschiedene Wechselwirkungen wird die resultierende Abnahme der Photonenflußdichte durch ein Detektorsystem registriert. Die Schwächung der Röntgenstrahlen ist von verschiedenen Faktoren, wie den gewebespezifischen linearen Schwächungskoeffizienten und der Gewebedicke abhängig.

$$I(d) = I_0 e^{-\mu d} \quad (\text{Gleichung 1})$$

$I(d)$ = Strahlenintensität hinter der durchstrahlten Materie

I_0 = Strahlenintensität vor der zu durchstrahlenden Materie

e = Basis der natürlichen Logarithmen

μ = Linearer Schwächungskoeffizient

d = Dicke der durchstrahlten Materie

Die Anordnung aus Röhre und Detektor wurde zunächst zu sukzessiven linearen Abtastungen um einen kleinen definierten Winkel α gedreht, bis auf diese Weise eine vollständige 360° Rotation um den Patienten erfolgt war. Der Patiententisch wurde nach der erfolgten Abtastung eines Körperabschnittes um eine definierte Strecke fortbewegt. Es kam zu einer erneuten 360°-Rotation der Gantry um den nächsten Teilbereich des

zu untersuchenden Körpers. Diese Form der Translations-Rotations-Technik (1. und 2. Generation) und der Rotationstechnik mit einem drehenden Detektorfächer (3. Generation) wird im folgenden als konventionelles CT bezeichnet. Aufgrund der Vernetzung der einzelnen Gantry-Komponenten zum Steuer- und Rechnersystem ist bei der konventionellen CT eine ständige Umkehr des Rotationsdrehsinnes erforderlich. Die Röhre und der Detektorkranz führen somit eine oszillatorische Bewegung aus. Dadurch ist ein ständiger Wechsel zwischen Beschleunigung und Bremsung der Gantry-Komponenten erforderlich.

Die wesentlichen Komponenten eines CT-Gerätes bestehen aus der Gantry mit der Röntgenröhre und dem Detektorkranz, dem Hochspannungsgenerator sowie dem Rechnersystem. Zur Erstellung eines diagnostischen CT-Bildes müssen die erfaßten Intensitätsprofile durch Skalierung und Kalibrierung in die sogenannten CT-Werte umgewandelt werden. Diese werden zu Ehren des Erfinders als Hounsfield-Einheiten (HE) bezeichnet. Als Standardverfahren zur Bildberechnung wird ein gefilterter Rückprojektionsalgorithmus unter Verwendung eines definierten Faltungskerns verwendet. Die CT-Werte jedes Bildelementes (Pixel) geben das Ausmaß der in den zugehörigen Volumenelementen (Voxel) erfolgten Absorption an. Die Verteilung der gemessenen Schwächungskoeffizienten kommt somit nicht direkt zur Darstellung, sondern wird auf einer relativen Schwächungsskala, der Hounsfield-Skala, dargestellt. Hierbei weist Wasser definitionsgemäß den CT-Wert 0 und Luft den CT-Wert -1000 auf. Die in den einzelnen Voxeln gemessenen CT-Werte unterschiedlicher Dichten werden dann jeweils in einem Pixel gemittelt auf dem Monitor dargestellt. Dazu wird eine Grauwerteskala verwendet, die eine Tiefe von 12 Bit, d.h. 4.096 verschiedene Grauwertabstufungen, benutzt. Da das menschliche Auge aber nur ca. 60 Grauwerte voneinander unterscheiden vermag, benutzt man eine sogenannte Fenstertechnik. Hierbei kann durch die beliebig wählbare Einstellung einer Fensterlage und einer Fensterbreite das darzustellende Intervall der CT-Werte mit der damit verbundenen Grauwertabstufung abgebildet werden. Diese Technik ermöglicht auch die Diskriminierung unterschiedlicher anatomischer Strukturen mit ähnlichen CT-Dichten (Bunke (1997)).

Spiral-CT

Nach Einführung der Schleifringtechnologie wurde 1989 erstmals über einen neuen Untersuchungsmodus, die sogenannte Spiral- oder Helical-CT berichtet (Kalender et al. (1989), Vock et al. (1989)).

Technik

Bei der Spiral-CT wird während einer kontinuierlichen gleichsinnigen Röhrenrotation auch der Patiententisch mit einer zuvor definierten gleichmäßigen Geschwindigkeit durch die Scanebene bewegt. Im Gegensatz zur konventionellen CT mit sukzessiver Aufnahme von Einzelscans in planarer Geometrie bei feststehendem Objekt wird bei der Spiral-CT eine Volumenabtastung in nicht planarer Geometrie realisiert. Der Schleifring kann zur Spannungsversorgung und zur Datenübertragung genutzt werden. Die Datenaufnahme erfolgt kontinuierlich, wobei der Focus der Röntgenröhre sich auf einer spiral- oder helixförmigen Bahn um den Patienten bewegt und ein Bild pro Röhrenrotation, sog. Einzeilendetektor-Spiral-CT, erzeugt (Abb.1).

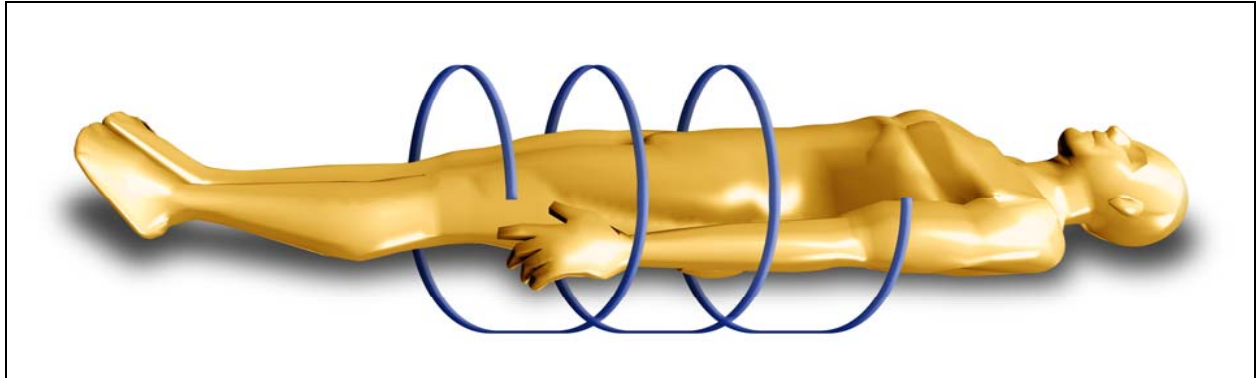


Abb. 1: Schematische Darstellung der spiralförmigen Abtastung eines Körperabschnittes durch einen Röntgenstrahl während einer kontinuierlichen Patientenbewegung bei einer Einzeilendetektor-Spiral-CT.

Die vom Untersucher zu definierenden Parameter wie Schichtdicke (S), Röhrenrotationszeit pro 360° (t), Röhrenspannung (kV) und Röhrenstrom (mA) gelten unverändert für die konventionelle und die Spiral-CT. Bei der Spiral-Technik kann jedoch auch das Verhältnis des Tischvorschubs in mm pro 360° (d) zur Schichtdicke frei festgesetzt werden. Es wird als der dimensionslose Begriff "pitch" oder Pitchfaktor (p)

definiert. Durch Erhöhung des Pitchfaktors kann deshalb in Abhängigkeit von der Schichtdicke (S) und der Röhrenrotationszeit (t) die Tischgeschwindigkeit (d') in mm/s für ein bestimmtes Untersuchungsprotokoll berechnet werden:

$$d' = \frac{S}{t} \cdot p$$

(Gleichung 2)

d' = Tischgeschwindigkeit in mm/s

S = Schichtdicke in mm

p = Pitchfaktor (Dimensionslos)

t = Röhrenrotationszeit in s

Für die Bildberechnung bei der Spiral-CT können aufgrund der kontinuierlichen Tischbewegung während der spiralförmigen Abtastung die unveränderten Rohdaten nicht sofort für eine artefaktfreie Bildberechnung herangezogen werden. Es müssen zuvor Algorithmen eingesetzt werden, die durch entsprechende Interpolationen den Datensatz einer planaren Schicht erzeugen. Hierzu stehen eine Vielzahl von Interpolationsalgorithmen zur Verfügung (Kalender et al. (1990a), Polacin et al. (1992), Kalender et al. (1997)). Die zuerst verwendete Interpolation in z-Richtung (Körperlängsachse) wird als 360° LI (lineare Interpolation) bezeichnet. Sie erfüllt die Aufgabe der Unterdrückung von Bewegungsartefakten, führt aber zu einer deutlichen Verbreiterung des Schichtsensitivitätsprofils (SSP) im Vergleich zur konventionellen CT. Das SSP beschreibt den Anteil eines Punktes an dem resultierenden CT-Wert in Abhängigkeit vom Abstand zur Mitte der Untersuchungsschicht. Das ideale Profil ist durch eine Rechteckform gekennzeichnet. Die Spiral-CT führt aber zu einem glockenförmigen Verlauf des SSP, der durch den 360° LI Algorithmus noch akzentuiert wird. Hierbei tragen vermehrt auch Punkte außerhalb der gewählten Schichtdicke zum Bildaufbau bei. Dieses führt zu einer Verschlechterung der Raum- und Kontrastauflösung entlang der z-Richtung.

Wichtige Parameter zur vergleichenden Beurteilung der SSP sind die Full-width-at-half-maximum (FWHM) und die Full-width-at-tenth-maximum (FWTM). Diese Maße geben die tatsächliche Breite einer definierten nominellen Schichtdicke entweder bei 50 % oder bei 10 % des max. Signals an. Sie sind damit Indikatoren für die effektive Schichtdicke einer bestimmten Kombination von Scanparametern, wie der Schichtdicke

und des Pitchfaktors bei unterschiedlichen Interpolationsalgorithmen oder CT-Techniken (Abb. 2).

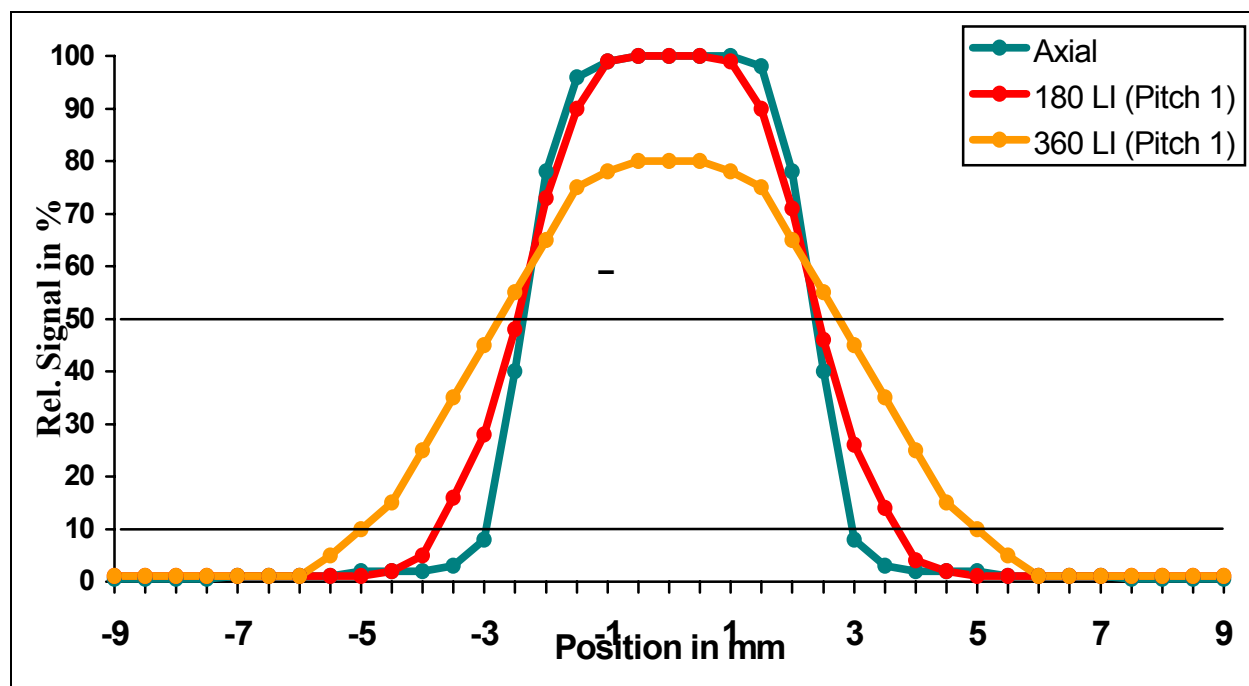


Abb. 2: Vergleich der SSP eines konventionellen axialen, eines Spiral-CT mit 180° LI-Algorithmus sowie eines Spiral-CT mit einem 360° LI-Algorithmus. Die Verbreiterung der SSP durch die Spiral-CT wird insbesondere beim 360° LI-Algorithmus anhand der FWHM und der FWTM deutlich.

Aufgrund neuerer Entwicklungen wird bei den meisten Spiraltechniken heute ein 180° LI-Algorithmus verwendet, der ein verbessertes SSP aufweist. Durch den Einsatz dieser Algorithmen kann für jede Bildposition im Scanvolumen ein konsistenter planarer Datensatz aus den Spiraldaten errechnet werden. Daraus erklärt sich auch bereits ein wesentlicher Vorteil der Spiral-CT. Es können die Bildpositionen durch das Rekonstruktionsinkrement (RI) zwischen den einzelnen Schichten retrospektiv beliebig gewählt werden. Dadurch kann der grundsätzliche Nachteil der Spiraltechnik, der in einem verbreiterten SSP liegt, kompensiert werden. Bei Berechnung von 3 –5 Bildern pro Schichtdicke lässt sich in experimentellen Untersuchungen zeigen, daß der Kontrast eines kleinen Objektes in der Spiral-CT im schlechtesten Fall um etwa 10 % unter dem maximalen Kontrast der konventionellen CT liegt. Im besten Fall jedoch weist die Spiral-CT einen um ca. 50 % besseren Kontrast als die konventionelle CT auf (Kalender et al.

(1994)). Durch das beliebig klein wählbare Rekonstruktionsinkrement kommt die Volumendatenakquisition in der Spiral-CT einer isotropen dreidimensionalen Darstellung sehr nahe (Kalender (1995)).

Der klinisch entscheidende Vorteil der Spiral-CT besteht in der schnellen Volumendatenakquisition, die die Aufnahme auch eines längeren Körperabschnittes während einer Atempause ermöglicht. Daraus resultiert eine Reduktion der Bildartefakte, die bei der konventionellen CT aufgrund der schwer reproduzierbaren Atemlage von Schicht zu Schicht auftreten kann. Dieses kann in bestimmten Fällen sogar zu einem Übersehen von pathologischen Befunden führen. Außerdem nutzt die Spiral-CT den intravenös applizierten KM-Bolus besser aus. Dabei können Organe in präzise definierten Perfusionsphasen erfaßt werden. Es besteht außerdem die Möglichkeit einer KM-Reduktion aufgrund der stark verkürzten Untersuchungszeiten (Zeman et al. (1998)).

Hinsichtlich der Strahlenexposition für den Patienten bestehen zwischen der Spiral-CT und der konventionellen CT keine grundlegenden Unterschiede (Kalender et al (1997)). Aufgrund der zunächst begrenzten Röhrenleistungskapazität bei der Spiral-CT wurde unfreiwillig eine geringere Energiedosis verwendet. Bei der neuesten Röhrengeneration kommt es jedoch kaum noch zu Limitationen des einzusetzenden Röhrenstromes innerhalb der Untersuchungszeit. Bei der Spiraltechnik kann durch eine Erhöhung des Pitchfaktors auf einen Wert > 1 die Strahlenexposition in linearer Abhängigkeit reduziert werden (Heinz-Peer et al. (1996). Dabei tritt jedoch eine Verschlechterung der Bildqualität durch eine Verbreiterung des SSP (Brink et al. 1992)) ein. Es obliegt dem Untersucher zwischen den Vorteilen eines erhöhten Pitchfaktors und dem Nachteil einer Einschränkung der Abbildungsqualität in jedem Einzelfall abzuwägen. Zur reproduzierbaren Messung und einer möglichen Verringerung der Strahlenexposition sind in den vergangenen Jahren viele Anstrengungen unternommen worden (Kopka et al (1995b), Diederich et al (1996), Lenzen et al. (1996), Greess et al (1999), Kalender et al. (1999a), Kalender et al (1999b)).

Seit 1998 sind erstmals sog. Mehrschicht (-zeilen) Spiral-CT-Geräte in die klinische Routine eingeführt worden, die eine gleichzeitige Abtastung mehrerer Schichten in z-Richtung während einer 360°-Röhrenrotation im Subsekundenbereich (0,5-0,8 s) ermöglichen (Abb. 2). Die Detektorbreite beträgt bei allen bisher eingesetzten Geräten

20 mm in z-Richtung und setzt sich je nach Hersteller aus 8 bzw. 16 Detektorelementen zusammen. Dabei gibt es das Konzept des Matrixdetektors und eines asymmetrisch konfigurierten Detektorkranzes. Alle Mehrzeilen-Spiral-CT Geräte erlauben gegenwärtig die simultane Akquisition von 4 parallel verlaufenden Schichten in z-Richtung mit zumindest gleicher Abbildungsqualität wie bei der Einzeilen Spiral-CT. Damit können maximale Untersuchungsgeschwindigkeiten bis zu 80 mm/s erreicht werden. Durch die schnelle Volumenabtastung können längere Körperabschnitte in kürzerer Zeit oder mit dünneren Schichtdicken untersucht werden. Für die Leberdiagnostik ergeben sich somit Möglichkeiten zur Darstellung des gesamten Organs innerhalb von ca. 10 s (Grabbe und Kopka (1999)).

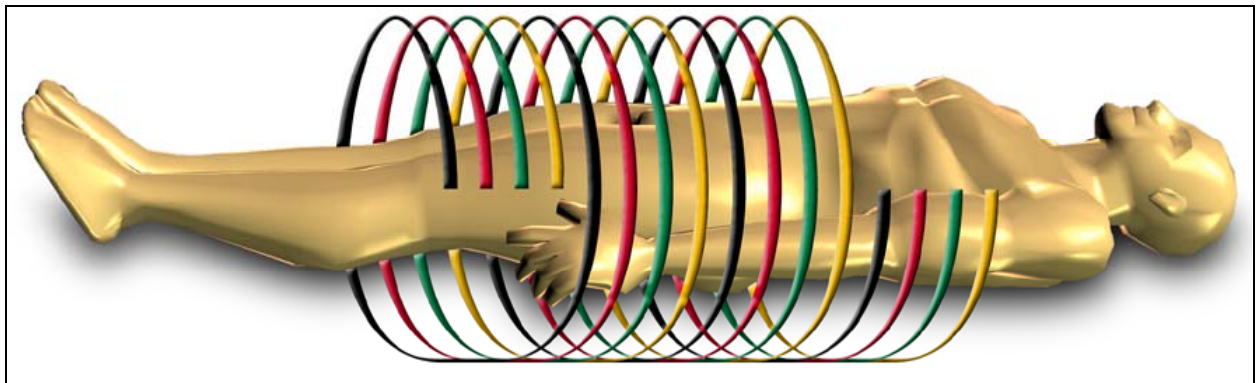


Abb. 3: Schema der simultanen spiralförmigen Abtastung von vier parallelen Schichten bei der Mehrzeilen Spiral-CT.

Leberdiagnostik

Für die CT-Untersuchung der Leber werden üblicherweise Schichtdicken von 5 - 10 mm benutzt. Die Nativuntersuchung stellt das gesunde Leberparenchym mit einer mittleren Dichte von ca. 60 - 70 HE dar. Die Lebergefäße imponieren im Vergleich zum Leberparenchym hypodens. Die normalkalibrigen intrahepatischen Gallenwege können nur in Höhe des Leberhilus erkannt werden. Wegen des oftmals geringen Tumor-Gewebekontrastes erfolgt zur Detektion fokaler Leberläsionen die intravenöse Applikation eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels (RKM).

Aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber besteht eine Besonderheit gegenüber allen anderen abdominellen parenchymatösen Organen. Die Blutversorgung der Leber wird normalerweise nur zu 20-25 % über die A. hepatica und zu 75-80 % über die V. portae gewährleistet (Greenway und Stark (1971)). Die Versorgung eines primären oder sekundären Lebertumors erfolgt im Gegensatz zur physiologischen Leberversorgung zu ca. 90 % über die A. hepatica (Ridge et al (1987), Archer und Gray (1989), Fink und Chaudhuri (1991), Matsui et al. (1991)).

Daraus resultieren zwei diagnostische KM-Perfusionsphasen, die sog. arterielle Perfusionsphase (AP) und die portalvenöse Perfusionsphase (PVP). Im zeitlichen Ablauf beginnt die AP in Abhängigkeit von verschiedenen injektions- und körpereigenen Faktoren kurz nach Erscheinen des KM-Bolus in der A. hepatica propria, wenn das Kontrastmittel in den Extrazellulärraum übergetreten ist. Hierbei kommt es entsprechend der Blutverteilung zu einer KM-Versorgung des Tumors bei nur geringem hepatischen Parenchymenthancement. Nach dem KM-Einstrom in die Leber über die V. portae ergibt sich eine kräftigere Kontrastierung des Leberparenchyms. In der weiteren zeitlichen Abfolge beginnt in starker Abhängigkeit von den Injektionsparametern die sog. Äquilibrationsphase, die nach Foley et al. (1989) durch parallel verlaufende Kontrastierungskurven der Aorta abdominalis und der V. cava inf. definiert ist (Abb. 3).

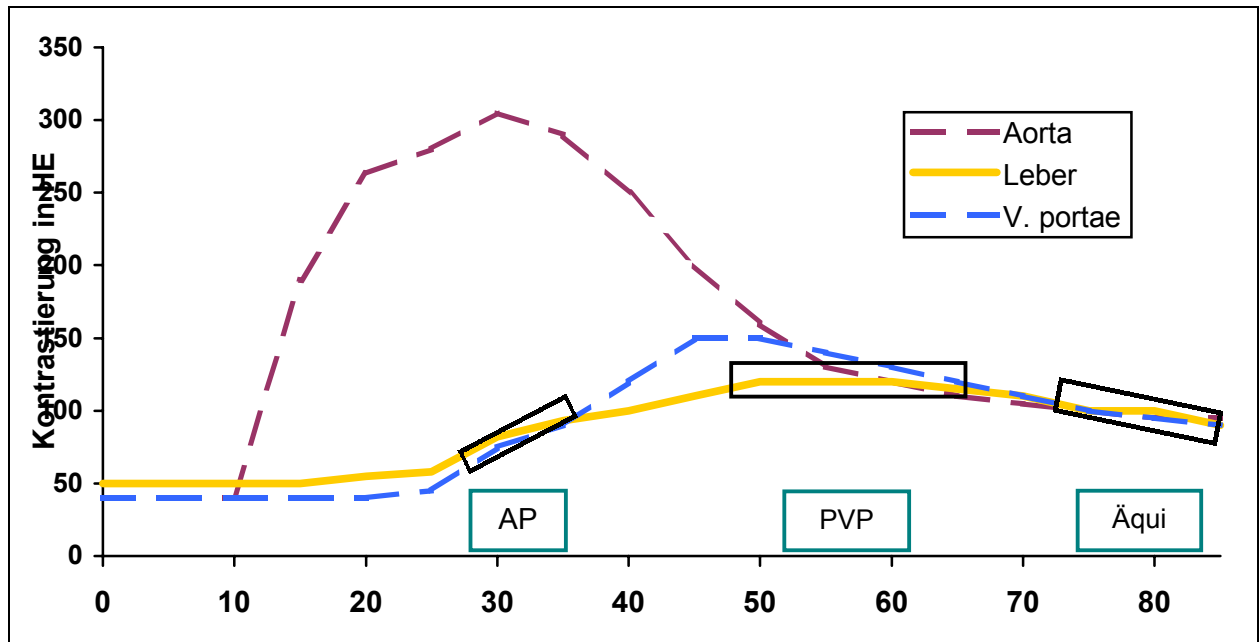


Abb. 4: Dichte-Zeit-Relation der Aorta abdominalis, der V. portae und des Leberparenchyms eines Patienten mit normaler Leberperfusionskurvenverläufe nach Applikation eines RKM mit Markierung der einzelnen Leberperfusionsphasen (AP= arterielle Phase, PVP= portalvenöse Phase, Äqui.= Äquilibriumphase).

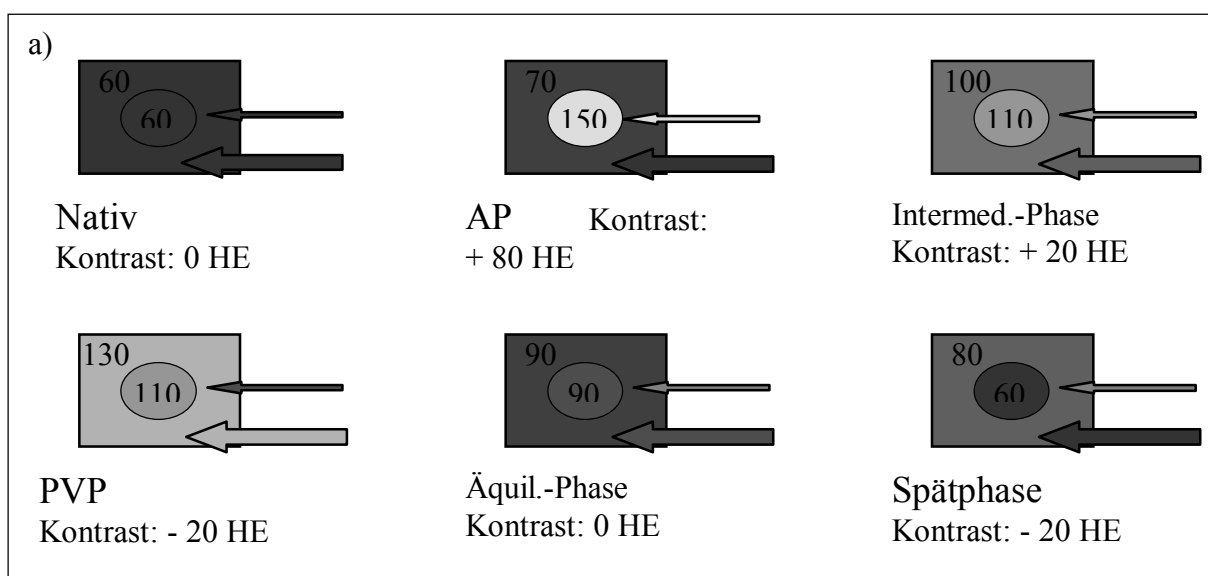
Daraus ergibt sich auch theoretisch die Bedeutung der genannten KM-Perfusionsphasen in Abhängigkeit von der Vaskularisation des Tumors (Walkey (1991), Cox et al. (1991), Silverman (1995b)):

a) bei hypervaskularisierten Lebertumoren stellt sich der Tumor in der AP kontrastreich zum umgebenden Leberparenchym dar und kann in späteren Phasen isodens zum dann bereits kräftig KM-aufnehmenden Leberparenchym sein, so daß eine Detektion oftmals nicht mehr gelingt.

b) hypovaskularisierte Lebertumoren weisen ein sehr diskretes KM-Enhancement in der AP auf und sind daher in dieser Phase nicht vom umgebenden Leberparenchym zu diskriminieren. In der PVP zeigt der Tumor dagegen eine hypodenses Muster und kann somit detektiert werden (Abb. 4 a und b).

In der Äquilibrationsphase kommt es zu einer nahezu gleichmäßigen Kontrastierung des Leberparenchyms sowie eines Lebertumors. In dieser Kontrastierungsphase können sowohl hyper- als auch hypovaskularisierte Tumoren leicht übersehen werden. Die Bemühungen in der CT-Diagnostik bestehen darin, eine Beendigung des Scans noch vor Beginn der Äquilibrationsphase zu erreichen. Nur in Ausnahmefällen, wie bei fibrösen Tumoren, kann diese Perfusionsphase einen diagnostischen Beitrag liefern (Yoshikawa et al. (1992)).

Insbesondere in den 80er Jahren wurde die sogenannte Spätphase 4 – 6 Stunden nach KM-Applikation als hilfreich angesehen (Perkerson et al. (1985), Phillips et al. (1985), Itai et al (1986), Bernardino et al. (1986), Miller et al. (1987)). Diese basiert auf der Erkenntnis, daß normale Hepatozyten 1–2 % der Jodmenge in das biliäre System ausscheiden, während fokale Leberläsionen dieses Verhalten nicht aufweisen. Daraus ergibt sich, daß das normale Leberparenchym ein durchschnittliches Enhancement von 20 HE aufweist, während sämtliche fokale Läsionen hypodens zur Umgebung erscheinen. Für diese Technik wird eine Mindestmenge von 60 g Jod gefordert. Zeitliche und logistische Probleme haben diese Untersuchungstechnik jedoch nie zu einem Routineverfahren werden lassen. Im Zeitalter der Spiral-CT mit der Möglichkeit der genauen Diskriminierung zwischen einzelnen Perfusionsphasen ist die Untersuchung in dieser Kontrastierungsphase überflüssig (Heiken et al. (1989)).



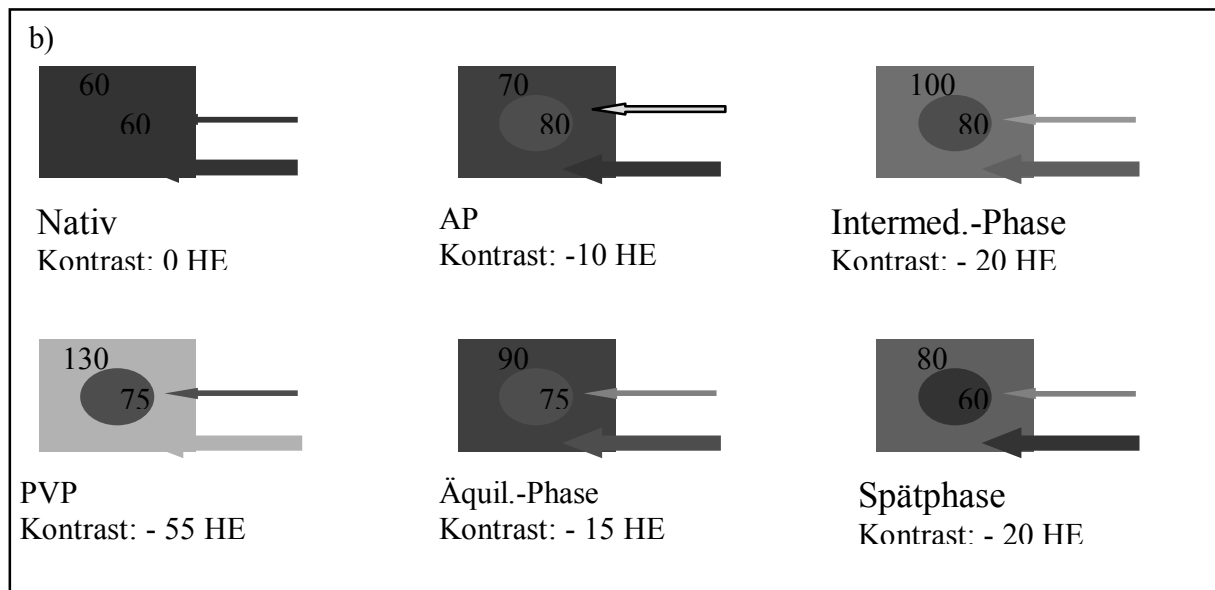


Abb. 5: Schematische Darstellung einer hypervaskularisierten (a) und einer hypovaskularisierten (b) Leberläsion und deren Verhalten in verschiedenen Kontrastierungsphasen der Leber (Intermed.= Mischphase zwischen AP und PVP; Äquil.= Äquilibrationsphase). Abbildung der KM-Perfusion über die A. hepatica (dünner Pfeil) und die V. portae (dicker Pfeil) in den verschiedenen Phasen mit geschätzten Kontrast zwischen Läsion und Leberparenchym.

In den 80er Jahren wurde zur besseren Charakterisierung von bekannten Läsionen eine dynamische CT-Untersuchung mit Registrierung der KM-Anflutung im zeitlichen Verlauf angewandt. Bei dieser Technik wurden wichtige Informationen über das Kontrastierungsverhalten verschiedener Lebertumoren gewonnen (Araki et al (1980), Claussen und Lochner (1983)). Dieses Verfahren ist jedoch nicht für die Detektion von Leberläsionen sondern für deren Charakterisierung geeignet. Allerdings konnten auch hiermit nur Spezifitäten von 60-80 % erzielt werden (Araki et al. (1980), Hruby und Stellamor (1988), Dodd und Baron (1993)).

Ein weiteres Verfahren ist die invasive CT-Arteriographie (CTA) bzw. CT-Arterioporphie (CTAP). Hierbei muß ein arterieller Katheter selektiv in die A. hepatica com. (CTA) oder die A. lienalis bzw. A. mesenterica sup. (CTAP) positioniert werden. Die Injektion des Kontrastmittels erfolgt dann über den liegenden Katheter auf dem CT-Tisch. Das Verfahren macht sich die oben beschriebene Tatsache der dualen Blutversorgung der Leber zu Nutze. In der CTA werden Lebertumore hyperdens zum

umgebenden Parenchym, in der CTAP hypodens zum umgebenden Parenchym dargestellt. Die Sensitivität der beiden Verfahren ist mit > 90 % sehr hoch. Aufgrund verschiedener Perfusionsartefakte ist jedoch die Spezifität mit 40-60 % niedrig (Freeny et al. (1986), Fernandez et al. (1991), Peterson et al. (1992)). Die Spezifität kann auch nicht durch den Einsatz der spiralförmigen CT-Technik verbessert werden (Helmberger et al. (1993)). Dennoch ist dieses Verfahren neben dem intraoperativen Ultraschall und neuerdings der MRT nach Einsatz lebertroper Kontrastmittel die sensitivste Methode zur Detektion von Leberläsionen. Alternativ zur Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels kann im Rahmen der CTA auch eine Öl-Emulsion (Lipiodol) appliziert werden, die nach ca. 7-14 Tagen vom RES aus den normalen Hepatozyten eliminiert wird und nahezu ausschließlich im Tumorgewebe verbleibt. In einzelnen Literaturstellen wird über eine Sensitivität von 50-93 % für die Erkennbarkeit von HCC berichtet. Die Angaben in der Literatur zu dieser Technik schwanken jedoch erheblich bei allgemein niedriger Spezifität von ca. 40-50 % (Merine et al. (1990), Takayasu et al. (1990)).

Röntgenkontrastmittel

Zur Detektion von fokalen Leberläsionen hat sich aufgrund des verbesserten Läsions-Gewebe-Kontrastes die intravenöse Applikation von RKM bewährt. Sog. positive RKM, die sich konzentrationsabhängig in verschiedenen Körperkompartimenten verteilen, führen zu einer vermehrten Strahlenabschwächung gegenüber nicht oder weniger konzentrierten Umgebungsgeweben. Die monoenergetische Röntgenstrahlung wird durch Wechselwirkung mit Materien nach dem Exponentialgesetz abgeschwächt. In den linearen Schwächungskoeffizienten μ geht die physikalische Dichte des Stoffes und die durchschnittliche Ordnungszahl der Atome im durchstrahlten Lumen ein. Hierdurch ist auch die Wirkung der RKM zu verstehen, die eine positive Linearität zur Jod-Konzentration in mg/ml aufweist. Bei der Injektion jodhaltiger Kontrastmittel werden dem Patienten große Jodmengen von bis zu 60 g zugeführt. Diese Menge übersteigt die Gesamtjodmenge des menschlichen Körpers um etwa das 6000-fache. Das Jod ist aber größtenteils im KM-Molekül fest gebunden und wird bis auf eine geringfügige Abspaltung ($10^3 - 10^4 \mu\text{g J pro Tag}$) renal eliminiert (Elke et al. (1992a)).

KM-Gruppen und physikochemische Eigenschaften

Bei den intravenös verabreichten RKM handelt es sich beim Basismolekül um einen lipophilen Benzolring, der an den Positionen 2, 4 und 6 symmetrisch durch Jod substituiert ist (Trijodbenzoesäure) und ein hohes toxisches Potential aufweist. Durch Molekülbau und entsprechende Substitution kann jedoch ein überwiegend hydrophiler Charakter und damit eine geringe Toxizität erreicht werden. Durch Variation der Grundstruktur entstanden zunächst die ionischen RKM (Diatrizoat, Iothalamat usw.), später die nicht-ionischen monomeren RKM (Iohexol, Iopamidol, Ioversol, Iopromid usw.) und die nicht-ionischen dimeren RKM (Iotrolan, Iodixanol usw.), die sich in ihren physikochemischen Eigenschaften unterscheiden (Elke et al. (1992b)). Der Einsatz hoch-osmolaler ionischer RKM ist aufgrund ihres erhöhten Nebenwirkungsspektrums gegenüber den niedrig-osmolaren nicht-ionischen RKM nicht mehr indiziert (Wolf (1986), Caro et al. (1991), Krouwels et al. (1996)). Im Tierversuch kann eine allgemein bessere Verträglichkeit (höhere i.v. LD₅₀ g J/kg) gegenüber den ionisch monomeren RKM nachgewiesen werden (Dawson (1985)). Auch in großen Patientenkollektiven ist eine signifikante Senkung der Gesamtprävalenz unerwünschter leichter Nebenwirkungen, wie z.B. Hitzegefühl, Übelkeit oder Erbrechen (3,1% gegenüber 12,7%), durch nicht-ionische monomere RKM beobachtet worden (Katayama et al. (1990), Hopper et al. (1996), Bettman (1997)). Diese nunmehr in der klinischen Routine verwendeten Kontrastmittel haben eine relativ kleine Molekülgröße und diffundieren daher rasch durch die Gefäßwand in die extravasalen Kompartimente. Aufgrund der geringen Osmolalität ist der Verdünnungseffekt durch Wassereinstrom jedoch reduziert. Nicht-ionisch monomere RKM sind durch das Hinzufügen mehrerer Hydroxylgruppen (-OH) stärker hydrophil als ionische monomere RKM. Mit weiteren OH-Gruppen in anderen Positionen wird versucht, eine noch bessere Abschirmung des lipophilen (toxischen) Molekülzentrums zu erreichen. Durch den Fortfall der Karboxylgruppe und der elektrischen Ladung bei nicht-ionisch monomeren RKM resultiert eine deutlich geringere Chemotoxizität und Osmotoxizität (Speck et al. (1977)).

Eine weitere Entwicklung stellt die Einführung nicht-ionisch dimerer Kontrastmittel dar, die die höchste Viskosität und die beste subarachnoidale neurale Toleranz aller KM-Gruppen aufweisen. Diese sind im Serum fast isoosmolal und tragen keine elektrische Ladung. Die vorhandene Toxizität kann daher nahezu alleine auf die chemische Struktur des Moleküls zurückgeführt werden. Die Größe des Moleküls bedingt eine stark

verlangsamte Diffusion durch die Gefäßwand und eine länger anhaltende intravasale Konzentration. Das erste, in die klinische Praxis eingeführte nicht-ionische dimere RKM (Iotrolan, Schering AG, Berlin, Deutschland) ist bis zu einer Konzentration von 300 mg Jod/ml Blut und Liquor isoton. Im Vergleich dazu weist das niedrig-osmolare nicht-ionisch monomere Iopromid (Schering AG, Berlin, Deutschland) nur eine Blut- und Liquorisotonie bis zu einer Konzentration von 150 mg/ml auf (Niendorf et al. (1991), Dawson (1996)).

KM-Kinetik

Die Verteilung eines nephrotropen RKM wird durch verschiedene Faktoren bestimmt:

- Injektionsgeschwindigkeit
- Lokaler Blutfluß
- Vaskularisation
- Intravasales und interstitielles Verteilungsvolumen
- Permeabilität von Biomembranen
- Physikochemische Eigenschaften des Moleküls
- Proteinbindung
- Konzentration
- Ausscheidung

Nach der Injektion verteilt sich das RKM zunächst im Plasmavolumen, um jedoch bereits bald in den interstitiellen Raum überzutreten. Nach einer Bolusinjektion erfolgt dieser Prozeß sehr rasch und ist abhängig von dem Injektionsfluß, der Jodkonzentration und der Molekülgröße. Die üblichen eingesetzten RKM werden nahezu ausschließlich renal eliminiert. Hierbei hängt die Geschwindigkeit überwiegend von der glomerulären Filtrationsrate ab. Bei normalen Serumkreatininwerten beträgt die Plasma-Halbwertszeit etwa 1-3 Stunden. Das bedeutet, daß nach 24 Stunden mehr als 85 % glomerulär filtriert sind. Als Injektionsort für eine schnelle KM-Applikation bietet sich die Punktion einer Kubitalvene mit einer großlumigen Kanüle (18-Gauge) an. Die Benutzung eines automatischen Druckinjektors mit genau definierbaren Injektionsgeschwindigkeiten hat sich insbesondere bei der Spiral-CT als Standardverfahren etabliert (Nelson et al. (1992), Baron (1994)).

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von RKM sind selten. Leichte im allgemeinen kurz andauernde Nebenwirkungen werden in einer Häufigkeit von 1:30 bis 1:600 beobachtet. Schwere Reaktionen, die die Vitalfunktionen des kardiovaskulären, respiratorischen und zentralen Nervensystems bedrohen, sind noch seltener und treten in einer Häufigkeit von 1:1700 bis 1:10000 auf. Die auf RKM zurückzuführenden Nebenwirkungen mit Todesfolge werden in einer Häufigkeit von 1:2 000 000 beobachtet (Palmer (1988), Wolf et al. (1989), Takayama et al. (1990)). Zu unterscheiden sind pharmakologisch erklärbare dosisabhängige Reaktionen und dosisunabhängige plötzlich auftretende allergische oder pseudoallergische Nebenwirkungen. Das Hauptproblem in der Röntgendiagnostik ergibt sich aus den anaphylaktoiden Reaktionen der RKM. Diese können die Haut, das Herzkreislaufsystem, das respiratorische System, das vegetative und das zentrale Nervensystem betreffen.

Methodische Aspekte und experimentelle Untersuchungen

In der Abteilung Röntgendiagnostik I des Zentrums Radiologie der Georg-August-Universität Göttingen wurden in der Zeit von August 1992 bis Februar 1999 von insgesamt ca. 50 000 CT Untersuchungen ungefähr 8000 Spiral-CT Untersuchungen mit der speziellen Fragestellung nach einer tumorösen Raumforderung der Leber durchgeführt. Damit ist diese Indikation eine der häufigsten Fragestellungen der computertomographischen Diagnostik. Aus dem Kollektiv rekrutierten sich die Patienten, die in die klinischen Studien eingeschlossen wurden. Die ethische Unbedenklichkeit unter 7.2, 7.3 und 7.4 beschriebener Untersuchungen wurden durch mehrere Voten der Ethik-Kommission bestätigt. Bei ca. 40 % der Patienten wurden intrahepatische Läsionen diagnostiziert. Es kamen dabei mehrere Spiral-CT Geräte der Firma General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA zum Einsatz (HiSpeed Advantage, HiSpeed Advantage RP, HiSpeed Advantage CT/i). Die Scanprotokolle variierten im Laufe der Zeit und sind im folgenden beschrieben. Bei ca. 5000 Patienten wurde ein mehrphasiges CT-Untersuchungsprotokoll (Nativ, AP, PVP) durchgeführt.

Physikalische Aspekte der Spiral-CT der Leber

Die experimentellen Untersuchungen wurden an Spiral-CT-Geräten der neuesten Generation durchgeführt. Dieses waren ein Einzeilendetektorsystem (HiSpeed Advantage CT/i) sowie ein Prototyp und eine Serienversion eines Mehrzeilendetektor-CT (LightSpeed QX/i) der Firma General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA.

Schichtempfindlichkeitsprofile (SSP)

Als Maß für die Abbildungseigenschaften eines CT-Gerätes erfolgt allgemein die Bestimmung des SSP. Zur Ermittlung des SSP diente eine Stahlkugel von 0,4 mm Durchmesser (KGM Kugelfabrik Gebauer GmbH, Fulda, Deutschland), die im Zentrum eines Schaumstoffballs platziert war und so als Delta-Phantom genutzt werden konnte. Der Ball wurde in der Systemachse des CT gelagert. Die Expositionsdaten betrugen 120 kV mit 100 mAs bei einem field-of-view von 10 cm und einer Matrix von 512 x 512 Bildpunkten. Es wurden Schichtdicken von 1, 5 und 10 mm gewählt und in konventioneller und spiralförmiger Technik mit unterschiedlichen Pitchfaktoren (0,7; 1; 1,3; 1,5; 2; 2,5 und 3) akquiriert. Der maximale CT-Wert wurde durch eine 5 mm² große ROI ermittelt. Als Maß für die Schichtdicke dienten die Halbwerts- (FWHM) und

Zehntelwertsbreite des Profils (FWTM). Der Auswertung wurden die Mittelwerte von drei unabhängigen Messungen zugrundegelegt.

Experimentelle Untersuchungen der Scanparameter

In mehreren experimentellen Studien wurden verschiedene CT-Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf die Erkennbarkeit von Niedrig- und Hochkontraststrukturen untersucht. Hierzu erfolgte in enger Kooperation mit der Abteilung für Medizinische Physik der Universität Göttingen (Dr. K.-P. Hermann), der Abteilung für Medizinische Physik des Medical College of Wisconsin in Milwaukee, USA (Dr. D. Jacobson) sowie der Abteilung für Radiologie des Medical College of Wisconsin in Milwaukee, USA (Prof. W.D. Foley) die Konstruktion von 3 Oberbauchphantomen speziell für die CT-Diagnostik der Leber. Diese bestanden aus einer Gelhülle mit einem Durchmesser von 38 cm, die körperäquivalente Strahlenabsorptionseigenschaften aufwies. Die Lebersimulation mit einer Größe von 20 x 20 x 10 cm war darin eingebettet. Das aus einem gehärteten Gel geformte Leberphantom wies eine mittlere CT-Dichte von 55 HE auf und entsprach somit den Dichtewerten einer durchschnittlichen Leber. Dadurch konnten die für die CT-Diagnostik wichtigen Absorptionseigenschaften an die realen anatomischen Gegebenheiten angepaßt werden. In dem ersten Leberphantom (I) wurden 8 detektierbare Kugeln mit unterschiedlicher Größe und differentem negativen Dichtekontrast zur Umgebung eingebracht, die typische hypodense Leberläsionen simulieren sollten. Die Objekte wiesen einen Durchmesser von 5, 10, 15 und 20 mm mit einem jeweiligen geringen Kontrast von –15 bzw. –25 HE auf (Niedrigkontrastphantom). In dem zweiten Modell (II) wurden ebenfalls 8 Kugeln mit den gleichen Durchmessern von 5, 10, 15, 20 mm aber höheren positiven Umgebungsunterschieden von 80 bzw. 100 HE implementiert (Hochkontrastphantom). Zu den Vergleichsmessungen bei einem Einzeilen- und Mehrzeilen Spiral-CT kam ein weiteres Niedrigkontrastphantom (III) zum Einsatz. Dieses wies insgesamt 4 Gelkugeln auf. Sie hatten einen Durchmesser von 5 und 10 mm bei einem Kontrast zur Umgebung von –10 und –20 HE (Abb. 5).

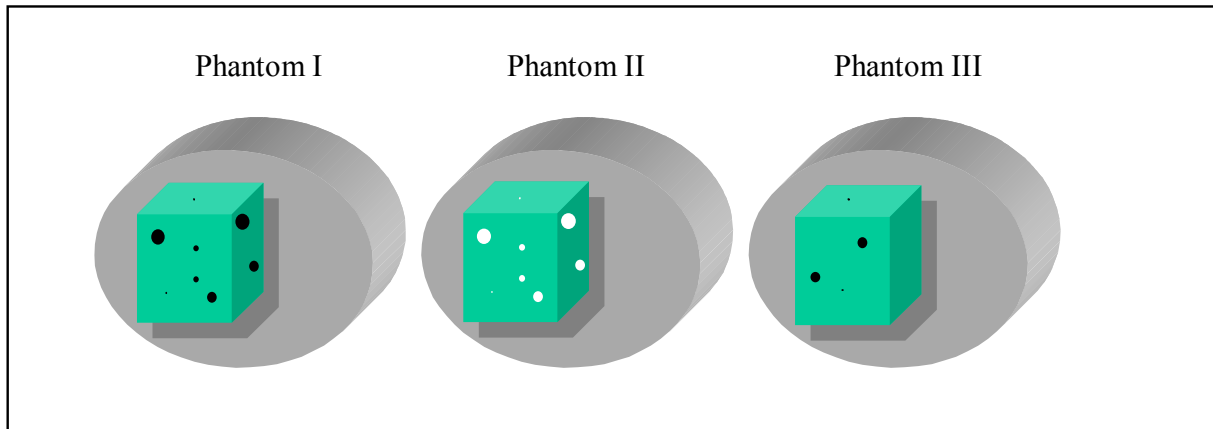


Abb. 6: Schematische Zeichnungen der 3 benutzten Leberphantome: I) Niedrigkontrast- (I) und Hochkontrastphantom (II) mit 8 Objekten unterschiedlicher Größe; Niedrigkontrastphantom mit 4 Objekten unterschiedlicher Größe (III).

Mit Hilfe dieses Modellaufbaus wurden verschiedene Scanparameter evaluiert und ohne Beeinflussung von unwillkürlichen Patientenbewegungen miteinander verglichen. Die Auswertung der erzeugten CT-Datensätze erfolgte durch 2 erfahrene Radiologen, denen in Unkenntnis der gewählten Schichtparameter die CT-Bilder randomisiert an einer Workstation (Sun Sparc 10, Sun Microelectronics, Santa Clara, USA) präsentiert wurden. Für die qualitative Analyse wurde per Konsens die Detektibilität der eingebrachten Kugeln mit verschiedenen Untersuchungsprotokollen beurteilt. Zusätzlich erfolgte die quantitative Auswertung durch Berechnung der Signal- bzw. Kontrast-zu-Rausch Verhältnisse (S/N und C/N).

Einzeilen-Spiral-CT

Für alle Untersuchungen wurde das HiSpeed Advantage CT/i und die Leberphantome I und II verwendet. Das Leberphantom III wurde ausschließlich für den Vergleich zwischen Einzeilen- und Mehrzeilen Spiral-CT verwendet.

Einfluß der Schichtdicke

Die Bedeutung der Röntgenstrahlkollimation auf die Erkennbarkeit von Niedrig- und Hochkontraststrukturen wurde mit ansteigenden nominellen Schichtdicken von 1, 3, 5, 7 und 10 mm überprüft. Alle Untersuchungen erfolgten mit zuvor definierten Pitchfaktoren und retrospektiv berechneten Rekonstruktionsintervallen (Schichtüberlappungen). Die

Röhrenspannung blieb mit 120 kV ebenso konstant wie die verwendete Röhrenstromstärke von 260 mA. Bei einer in den Phantomstudien durchgehend eingesetzten Gantryrotationszeit von 1 s ergab sich ein Dosiszeitprodukt von 260 mAs.

Einfluß des Pitchfaktors

Der Einfluß des Pitchfaktors auf die Detektibilitätsrate konnte ebenfalls systematisch geprüft werden. Dabei wurde der Pitchfaktor von 0,7 in kontinuierlichen Schritten von 0,1 bis zu einem Faktor von 3 bei sämtlichen Kollimationen (1, 3, 5, 7, 10 mm) erhöht. Die kalkulierten Rekonstruktionsintervalle (Schichtüberlappungen) blieben für alle direkten Vergleichsmessungen konstant. Die Röhrenspannung und –stromstärke waren mit 120 kV bzw. 260 mA in allen Fällen identisch, ebenso wie die Röhrenrotationszeit von 1 s und das sich daraus ergebende Dosiszeitprodukt.

Messung der Kontrast-zu-Rausch Verhältnisse

Die Berechnung des Bildpunktrauschens (N) der einzelnen CT-Protokolle erfolgte durch die Messung der Standardabweichung der mittleren CT-Dichtewerte im Scanfeld durch Verwendung eines konstant großen elliptischen Meßfeldes von 2 cm² mittels der ROI Technik. Zur Bestimmung des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses (C/N) erfolgte die Positionierung eines entsprechend angepaßten Meßfeldes in dem detektierten Objekt zur Bestimmung des Objektsignals (S_O) und eines weiteren in der unmittelbaren Umgebung außerhalb des umschriebenen Objektes (S_U). Die C/N wurden nach folgender Gleichungen berechnet:

$$C / N = \frac{S_o - S_u}{N}$$

(Gleichung 3)

C = Objektkontrast zur Umgebung

S_O = Objektsignal

S_U = Umgebungssignal

N = Bildpunktrauschen

Einfluß des Rekonstruktionsintervalles

Die der Spiral-CT inhärente Möglichkeit zur retrospektiven Änderung des Rekonstruktionsintervalls der berechneten Spiral-CT-Einzelschichten wurde als weiterer

Faktor für die Detektibilität der Phantomobjekte berücksichtigt. Dabei wurde eine Schichtdicke gewählt, die entweder dem gesamten oder dem halben Durchmesser des zu untersuchenden Objektes entsprach. Um die Vergleichbarkeit bei Protokollen mit verschiedenen Schichtdicken und Pitchfaktoren zu gewährleisten, wurde ein relativer Parameter, die Schichtüberlappung, gewählt. Dieser wurde als Prozentsatz der jeweiligen Überlappung der Einzelschichten angegeben, wobei ein Prozentwert von 0 % keiner Überlappung und ein Wert von 100% der initialen Einzelschicht mit vollständiger Überlappung entspricht. Die überprüfte prozentuale Schichtüberlagerung in einem Bereich von 10-90% erfolgte kontinuierlich in Schritten von jeweils 10%.

Einfluß des Röhrenstroms

Der Röhrenstrom ist bekanntermaßen direkt proportional zur Oberflächendosis für den Patienten und umgekehrt proportional zur Quadratwurzel des Bildpunktrauschens. Der optimale Röhrenstrom für die Erkennbarkeit auch von Niedrig- und Hochkontraststrukturen bei gleichzeitiger Minimierung der Strahlenexposition wurde anhand des definierten Phantoms evaluiert werden. Die körperäquivalente Abschwächung der Röntgenstrahlen innerhalb des Phantoms mit einem Durchmesser von 35 cm erlaubte den Vergleich zur klinischen Situation mit Patienten gleichen Durchmessers. Der Röhrenstrom wurde in Schritten von 20 mA zwischen 140 – 300 mA variiert. Es wurde eine Schichtdicke von 7mm mit einem Pitchfaktor von 1 und einem Rekonstruktionsintervall von 2 mm für die Messung des C/N einer jeweils 10 mm großen Läsion mit einem Dichteunterschied von -15, -20 bzw +100 HE benutzt.

Mehrzeilen-Spiral-CT

Die Detektionsrate von Niedrigkontrastobjekten mit einem Mehrzeilen-Spiral-CT war ebenfalls ein Untersuchungsziel, das an dem Oberbauchphantom (III) überprüft wurde. Initiale Messungen erfolgten an einem Prototypen eines solchen Spiral-CT in Milwaukee (General Electric Medical Systems Science Laboratorium, Leiter: Dr. Lowry) und im Department of Radiology des Medical College of Wisconsin, (Leiter: Prof. Dr. W.D. Foley). Weitere eingehende Messungen fanden an einem seit November 1998 in Göttingen installierten Serienprodukt statt.

Da diesem CT-Gerät jeder Schichtdicke fest definierte Tischvorschübe zugeordnet sind, wurden sämtliche Kombinationen aus Schichtdicke und Tischvorschub sowohl im High Quality- (HQ), entsprechend einem Pitchfaktor von 0,75, als auch im High Speed- (HS) Modus, entsprechend einem Pitchfaktor von 1,5, untersucht. Zur simultanen Akquisition von 4 CT-Einzelschichten während einer 360° Gantryrotation benötigt der Scanner eine Zeit von 0,8 s. Aus Gründen der Vergleichbarkeit zum Einzeilen Spiral-CT wurde jedoch für alle Messungen eine Rotationszeit von 1 s gewählt. Alle Ergebnisse der neuen Spiral-CT Technik wurden mit den erzielten Resultaten der etablierten Einzeilen-Spiral-CT Technik verglichen. Der direkte Vergleich zwischen beiden Scannertypen konnte durch eine Anpassung des Röhrenstroms erleichtert werden, so daß bei gleichen Schichtdicken identische Werte für das Pixelrauschen erzielt wurden. Damit war eine differente Detektordosis als Variable für die Detektionsrate ausgeschlossen. Die Auswertung durch 2 Radiologen erfolgte mittels eines Detektionsscores von 1-4, wobei 1= nicht erkennbar; 2= gerade erkennbar; 3= gut erkennbar und 4= sehr gut erkennbar waren.

Einfluß der Schichtdicke und des Tischvorschubs

Es kamen 6 unterschiedliche Schichtdicken (1,25 / 2,5 / 3,75 / 5 / 7,5 / und 10 mm) zum Einsatz. Der Tischvorschub variierte zwischen 3,75 und 15 mm pro Röhrenrotation im HQ-Modus sowie zwischen 7,5 und 30 mm pro Röhrenrotation im HS-Modus.

Einfluß des Rekonstruktionsintervalles

Die Berechnung der Rekonstruktionsintervalle (Schichtüberlappungen) erfolgte analog zur oben beschriebenen Methodik bei der Einzeilen-Spiral-CT.

Strahlenexposition

Ein weiterer wichtiger Aspekt, besonders für die Anwendung mehrphasiger Spiral-CT Protokolle, stellt die den Patienten exponierende ionisierende Strahlung dar. Die Berechnung sämtlicher Dosiswerte für eine Spiral-CT der Leber erfolgte an einem männlichen Alderson-Rando-Phantom unter Einsatz eines geeichten Strahlenschutzdosimeters (LB 1310, Fa. Berthold). Es wurde die effektive Dosis unter Summation der Gewebewichtungsfaktoren w_T nach IRCP26 (H_E) und IRCP 60 (E) kalkuliert. Außerdem wurden die Haut-, Leber und Gonadendosis bestimmt. Das verwendete CT-Protokoll wurde durch eine Schichtdicke von 7mm, mit Pitchfaktoren

von 1, 1,5 und 2 bei einem Röhrenstrom von 260 mA mit konstanter Spannung von 120 kV definiert.

Reduktion der Strahlenexposition

Es existieren eine Vielzahl von Möglichkeiten, die Strahlenexposition zu senken. Die meisten Überlegungen erbringen eine schlechtere Bildqualität mit erniedrigten S/N bzw. C/N und einer daraus resultierenden Beeinträchtigung der Niedrigkontrastdetektibilität. Ein wichtiges Maß für die Bildqualität ist die Standardabweichung (σ) der CT-Werte in einer Teilfläche des Bildes, das sog. Bildpunktrauschen. Bei der CT ist das Quantenrauschen unter diagnostischen Bedingungen hauptverantwortlich für das Pixelrauschen. Die Zusammenhänge zu anderen Faktoren können durch die Brooks'sche-Gleichung vermittelt werden (Brooks und Di Chiro (1976)):

$$\sigma = c \cdot \sqrt{\frac{B}{a \cdot b^2 \cdot h \cdot D}}$$

(Gleichung 4)

mit $B = \exp(\mu d)$ wobei μ = Schwächungskoeffizient und d = Objektdicke sind

σ = Bildpunktrauschen

c = Konstante (u.a vom Faltungskern abhängig)

a = effektive Strahlbreite

b = Sampleabstand

h = Schichtdicke

D = Oberflächendosis

Da die Oberflächendosis proportional zum Strom-Zeitprodukt (mAs) ist, muß bei Halbierung der Schichtdicke die Dosis verdoppelt werden, um ein unverändertes Rauschen zu erhalten. Zur Halbierung des Bildpunktrauschens ist aber die Vervierfachung der Dosis nötig. Der Anteil der CT an der medizinischen Strahlenexposition beträgt ca. 30%, obwohl nur ca. 5% der radiologischen Untersuchungen auf dieses Verfahren entfallen (Kaul et al. (1995)). Es wurde deshalb in der vorliegenden Arbeit auch eine intelligente Softwarelösung zur Reduktion der Strahlenexposition evaluiert werden.

Anatomisch adaptierter Röhrenstrom

Die Methode basiert auf der Überlegung, daß für bestimmte Körperregionen der benötigte Röhrenstrom während einer 360° Röhrenrotation zur Erzielung eines hohen S/N nicht konstant bleiben muß. Dieses wird durch die unterschiedliche Geometrie und Gewebedichte des durchstrahlten Objektes und den dadurch bedingten variablen Strahlenschwächungen des untersuchten Körperabschnittes begründet. Somit kann der Röhrenstrom zwischen den einzelnen Röntgenstrahlprojektionen während einer vollständigen Röhrenrotation moduliert werden (Abb. 6). Dieses kann theoretisch zu einer Verringerung des zeitlich gemittelten effektiven Röhrenstroms ohne signifikante Bildqualitätseinbußen führen

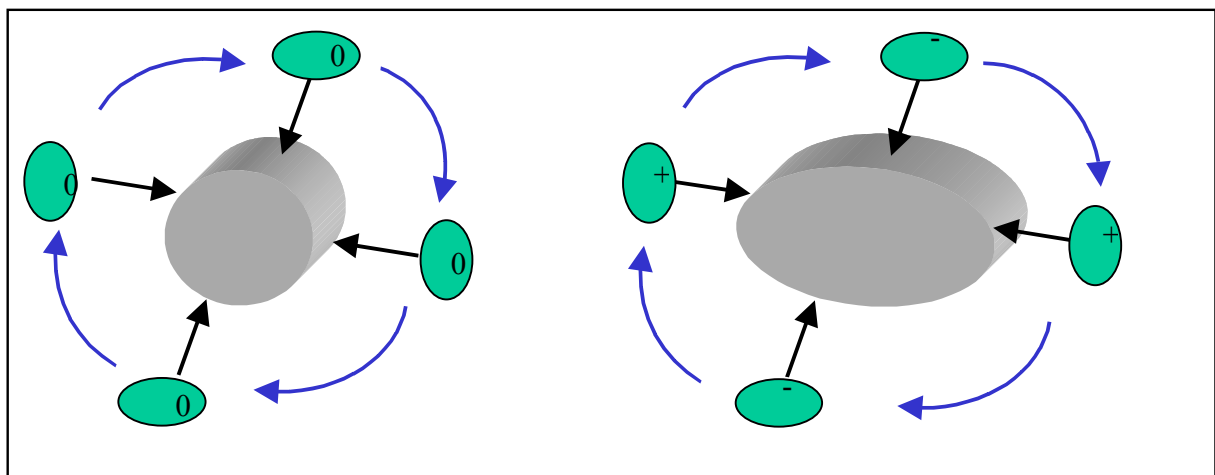


Abb. 7: Prinzip der anatomisch angepaßten Röhrenstrommodulation während einer 360° Rotation. Gleichmäßiger Röhrenstrom bei einem zylindrischen Objekt (a). Reduktion des Röhrenstroms in der anterior-posterioren Projektion bei einem ovalären Objekt (b).

Die Auswertung umfaßte 200 Patienten, die in zwei Gruppen von jeweils 100 Patienten eingeteilt wurden. Bei den Patienten in der Gruppe 1 erfolgten alle CT-Untersuchungen mit 1 Sekunde Scanzeit, einer Röhrenspannung von 120 kV und einem konstanten Röhrenstrom von 280 mA. Bei allen Patienten in der Gruppe 2 wurde die CT-Untersuchung mit einem anatomisch angepaßten Röhrenstrom bei ansonsten identischen Scanparametern durchgeführt. Dabei entsprach der maximale Röhrenstrom ebenfalls 280 mA. Das durchschnittliche Lebensalter, Körpergewicht und die Geschlechterverteilung der Patienten in beiden Gruppen unterschied sich statistisch nicht signifikant voneinander. Bei jeweils 23 Patienten erfolgte eine CT-Untersuchung des

Thorax, bei 44 Patienten eine Untersuchung des Abdomens und bei 33 Patienten eine Untersuchung des Beckens.

Das erprobte Verfahren zur anatomischen Anpassung des Röhrenstroms (SmartScan[®], General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) erlaubte die Variation des Röhrenstroms während einer 360° Röhrenrotation. Der Untersucher bestimmte den Maximalwert, von dem die jeweilige Reduktion des Röhrenstroms automatisch vorgenommen wurde. Dazu waren zunächst zwei Übersichtsradiogramme der Untersuchungsregion in senkrecht zueinander stehenden Ebenen (horizontal und vertikal) nötig. Hierbei wurde die Schwächung des Röntgenstrahlenbündels in den mittleren 100 der 800 Kanäle in beiden Ebenen gemessen. Aus den daraus resultierenden Informationen über die örtlichen Dichteverteilungen des Untersuchungsobjektes konnte das Ausmaß einer Reduktion des Röhrenstroms während einer vollständigen Röhrenrotation automatisch berechnet werden. Das System kontrollierte anhand dieser Daten den Röhrenstrom, so daß daraus hinter dem Objekt eine konstante mittlere Detektordosis mit einem gleichbleibenden Pixelrauschen resultierte. Die Modulationen des Röhrenstroms während einer 360° Röhrenrotation wurden graduell vorgenommen. Der zeitlich gemittelte, effektive Röhrenstrom wurde für jede einzelne CT-Schicht angezeigt.

Die prozentuale Reduktion des effektiven Röhrenstroms in der Gruppe 2 wurde für die 3 Untersuchungsregionen Thorax, Abdomen und Becken bestimmt. Die Bildqualität der CT-Aufnahmen bei Anwendung der anatomischen Röhrenstromanpassung wurde einem qualitativen und quantitativen Vergleich mit den konventionell erstellten CT-Schichten unterzogen. Bei der quantitativen Analyse der Bildqualität erfolgte die Berechnung der absoluten Standardabweichung sowie des jeweiligen Variationskoeffizienten (Standardabweichung in Prozent, gültig für Dichtewerte $\neq 0$) der CT-Dichtewerte in einer anatomisch definierten Bildregion für den Vergleich unterschiedlicher Werte für das Bildpunktrauschen. Dazu konnten die mittleren CT-Werte von Raumlufte, paravertebraler Rückenmuskulatur, subkutanem Fettgewebe sowie gegebenenfalls auch des Leberparenchyms mit ihren absoluten Standardabweichungen innerhalb einer ROI gemessen werden. Hierdurch ließ sich anschließend der Variationskoeffizient ermitteln. Zur qualitativen Beurteilung der Bildgüte werteten drei Radiologen die in randomisierter Reihenfolge präsentierten 200

CT-Untersuchungen aus. Anhand einer Bewertungsskala von 1 – 5 (1=unbrauchbar bis 5=ausgezeichnet) wurden die allgemeine Bildqualität sowie die Detailerkennbarkeit von Niedrig- und Hochkontraststrukturen beurteilt. Die Gonadendosis wurde wie oben beschrieben bestimmt. Mit einer Regressionsanalyse multipler Variablen erfolgte die Bewertung des Einflusses von verschiedenen Parametern auf die Reduktion des effektiven Röhrenstroms in der Gruppe 2. Dazu zählten die untersuchte Körperregion, das Körpergewicht, das Lebensalter, das Geschlecht, die CT-Dichtewerte von Muskulatur, Fettgewebe und Leberparenchym.

Optimierung der Kontrastmittelgabe

Die Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel verbessert die Detektion und Charakterisierung von fokalen Herdbefunden in der Leber. Aufgrund der dualen Blutversorgung des Leberparenchyms wird eine optimale KM-Applikation, im Gegensatz zu anderen parenchymatösen Oberbauchorganen, erheblich erschwert. Es wurden in experimentellen und klinischen Untersuchungen der Bedeutung verschiedener KM-assoziiierter Faktoren auf die Leberkontrastierung nachgegangen werden.

Injektionsgeschwindigkeit

Der Einsatz eines maschinellen Druckinjektors zur bolusförmigen Applikation von Kontrastmittel etablierte sich als Standardverfahren bei der Spiral-CT. Der optimale Injektionsfluß sowie der geeignete Injektionsmodus (mono- bzw. biphasisch) wurden zunächst unzureichend evaluiert. Zur Ermittlung des geeigneten KM-Injektionsflows und des Injektionsmodus erfolgte die Auswertung von 75 Patientenuntersuchungen, die zu einer CT der Leber überwiesen waren. Jeweils 25 Patienten wurden mit 3 verschiedenen Injektionsprotokollen untersucht. Bei allen Untersuchungen wurden 100 ml Iopromid in einer Konzentration von 300 mg I/ml appliziert. In den 3 Gruppen wurde der Injektionsflow sowie der Applikationsmodus variiert. In der Gruppe 1 erfolgte die Applikation des Kontrastmittels mit einem monophasischen Injektionsfluß von 2 ml/s. Bei den Patienten der Gruppe 2 wurde ein biphasischer Injektionsmodus verwendet. Die initialen 60 ml des Kontrastmittels sollten mit einem erhöhten Injektionsflow von 4 ml/s appliziert werden, während die restlichen 40 ml unmittelbar anschließend mit einem Injektionsflow von 2 ml/s verabreicht wurden. In der Gruppe 3 konnte die

Injektion mit einem monophasischen Flow von 4 ml/s durchgeführt werden. Alle Untersuchungen erfolgten an einem Spiral-CT mit identischen Scanprotokollen. In jedem Fall wurde eine Nativuntersuchung sowie zumindest eine Serie nach KM-Gabe durchgeführt. Der Start der CT-Untersuchung erfolgte in allen Gruppen 40 s nach KM-Injektionsbeginn und in der Gruppe 1 auch in einer Spätphase 70 s nach Beginn der Applikation.

Die Leberdichte wurde in 3 verschiedenen Segmenten in jeder einzelnen Schicht mit der ROI-Technik vor und nach KM-Gabe bestimmt. Zusätzlich konnte auch der KM-Dichteanstieg in der V. portae bei allen Patienten gemessen werden. Die resultierende KM-Aufnahme des Leberparenchyms sowie der V. portae in der sog. portalvenösen Kontrastierungsphase wurde dabei ermittelt. Um mögliche Inhomogenitäten des Leberparenchymenthancements während der zeitlichen Abfolge einer Spiral-CT Untersuchung zu berücksichtigen, erfolgte der Vergleich des Dichteanstieges in jeweils 3 s Intervallen. Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten in einer Gruppe, die ein Leberenhancement von 20, 30 bzw. 40 HU erreichten, registriert.

Kontrastmittelkonzentration

Der Einfluß der KM-Konzentration auf das Enhancement des Leberparenchyms während der portalvenösen Kontrastierungsphase wurde in einer Studie mit 60 Patienten untersucht werden. Die Patienten wurden wegen einer vermuteten oder bekannten Lebermetastasierung zur Spiral-CT der Leber vorgestellt. Die Einteilung der Patienten in 4 gleichgroße Gruppen erfolgte randomisiert. Bei allen Untersuchungen wurde ein nicht-ionisches monomeres Kontrastmittel (Iomeprol[®], Bracco Byk Gulden, Mailand, Italien) eingesetzt. Das Kontrastmittel wurde mit einem konstanten Flow von 4 ml/s mittels eines automatischen Druckinjektors appliziert. Die verabreichte Gesamtmenge des enthaltenen Jods war für alle Patienten auf 42 g festgelegt, um den Einfluß der insgesamt verabreichten Jodmenge auf die Leberkontrastierung auszuschließen. Das zu applizierende KM-Volumen differierte daher zwischen den einzelnen Gruppen in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Jodkonzentrationen (Tab. 1).

Tabelle 1: Protokoll zur Untersuchung des Einflusses der KM-Konzentration auf das Leberenhancement

| | Jodkonzentration in mg/ml | KM-Volumen in ml | Gesamtmenge in g | Jod |
|----------|------------------------------|---------------------|---------------------|-----|
| Gruppe 1 | 250 | 168 | 42 | |
| Gruppe 2 | 300 | 140 | 42 | |
| Gruppe 3 | 350 | 120 | 42 | |
| Gruppe 4 | 400 | 105 | 42 | |

Die Untersuchungsparameter für die Spiral-CT waren bei allen Patienten identisch. Es wurde eine Untersuchung der Leber vor und eine nach KM-Applikation durchgeführt. Um den störenden Einfluß einer zeitlich schlecht an die individuelle Leberkontrastierung angepaßten CT-Datenakquisition bei den einzelnen Patienten zu vermeiden, kam ein sog. Bolustrackingverfahren (s.S. 45) zum Einsatz. Hierdurch wurde eine Standardisierung der CT-Datenaufnahme innerhalb der portalvenösen Phase, unabhängig von den unterschiedlichen Kreislaufzeiten der einzelnen Patienten, angestrebt. Für das Bolustracking wurde die Basisschicht in Höhe des Leberhilus festgelegt. Nach Erreichen eines Schwellenwertes von 30 HE im Leberparenchym wurde die diagnostische CT-Untersuchung bei allen Patienten initiiert.

Die Berechnung des Enhancements des Leberparenchyms erfolgte durch die Subtraktion der Nativuntersuchung von der korrespondierenden CT-Schicht nach KM-Gabe mit Hilfe der ROI-Technik. Bei allen Patienten wurden die ermittelten Startverzögerungen des CT nach KM-Applikation verglichen. Zur weiteren quantitativen Auswertung erfolgte bei allen Patienten die Bestimmung des durchschnittlichen Leberdichteanstieges. Das Kontrastierungsverhalten des Leberparenchyms auf den einzelnen CT-Schichten in der zeitlichen Abfolge wurden als Kurvenverläufe nach Anpassung an die Datenpunkte mit Hilfe polynomialer Gleichungen dargestellt. Außerdem erfolgte die Berechnung des Dichteanstieges im zeitlichen Verlauf als "Fläche-unter-der-Kurve" (area-under-the-curve, AUC) über einem Schwellenwert von 35 HU. Als weiteres Kriterium einer konstanten Kontrastierung sollte der Anteil an Patienten, die ein minimales Leberenhancement von 35 HE auf sämtlichen Einzelschichten aufwiesen, ermittelt werden.

Kontrastmitteltyp (monomer/dimer)

Die Unterschiede zwischen monomeren und dimeren nicht-ionischen RKM hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Leberparenchymkontrastierung sind weitgehend unbekannt. Zur Spiral-CT der Leber in einer portalvenösen Perfusionsphase wurden daher bei 40 Patienten 95 ml eines monomeren Kontrastmittels (Iohexol, Omnipaque[®], Nycomed, Oslo, Norwegen) mit einer Jodkonzentration von 320 mg/ml über einen peripheren Venenzugang mit einem Druckinjektor appliziert. Bei weiteren 40 Patienten erfolgte die Applikation von ebenfalls 95 ml eines dimeren Kontrastmittels (Iotrolan, Isovist[®], Schering AG, Berlin). Der Applikationsmodus sowie das KM-Tracking vor Start der Spiral-CT verliefen in beiden Gruppen identisch. Dabei erfolgte die KM-Messung in Höhe des Leberhilus im Leberparenchym. Bei Erreichen eines Schwellenwertes von 30 HE wurde der diagnostische Scan in der portalvenösen Phase initiiert. Die Scanparameter der nachfolgenden CT Untersuchung wurden ebenfalls nicht variiert. Die damit erzielte Kontrastierung des Leberparenchyms in der portalvenösen Phase wurde jeweils an 3 repräsentativen Lokalisationen mittels der ROI-Technik gemessen. Das durchschnittliche Leberenhancement und die ermittelten CT-Startverzögerungen des jeweiligen KM-Typs wurden miteinander verglichen.

Bestimmung der KM-Transitzeiten

Eine wesentliche Beeinträchtigung der Leberparenchymkontrastierung stellen die unterschiedlichen KM-Transitzeiten zwischen dem Zeitpunkt der Injektion in die Kubitalvene und der Ankunft im Zielorgan dar. Diese Transitzeiten sind von einer Vielzahl in- und extrinsischer Faktoren abhängig. Die genaue Kenntnis dieser Abhängigkeiten und die entsprechende Anpassung der CT-Untersuchung an die KM-Bolusgeometrie würde eine optimierte Kontrastierung des zu untersuchenden Organs in definierten Perfusionsphasen ermöglichen. Hierzu wurde ein geeignetes Verfahren zur vorherigen Bestimmung dieser individuell variablen Transitzeiten des verabreichten Kontrastmittels eingesetzt. Es kamen dabei verschiedene methodische Ansätze in Betracht, die zunächst einer in-vitro Untersuchung zur Validierung ihrer Bedeutung für diesen Zweck unterzogen wurden.

Messungen am Kreislaufmodell

Zur Bestimmung der KM-Transitzeiten in der CT können theoretisch auch andere Substanzen als ein RKM zur Anwendung kommen, wenn sie eine vergleichbare Boluskinetik aufweisen. Hierzu erfolgten vergleichende in-vitro Untersuchungen mit einem RKM, einem Farbstoff und einem Ultraschallkontrastmittel (USKM). Für diese Studien wurde in Zusammenarbeit mit der Abt. für experimentelle Anaesthesiologie (Leiter: Prof. Dr. Hellige) und der Abt. für Kontrastmittelentwicklung der Schering AG (Leiter: Dr. Niendorf) ein Herz-Lungen-Kreislaufmodell konstruiert (Abb. 7).

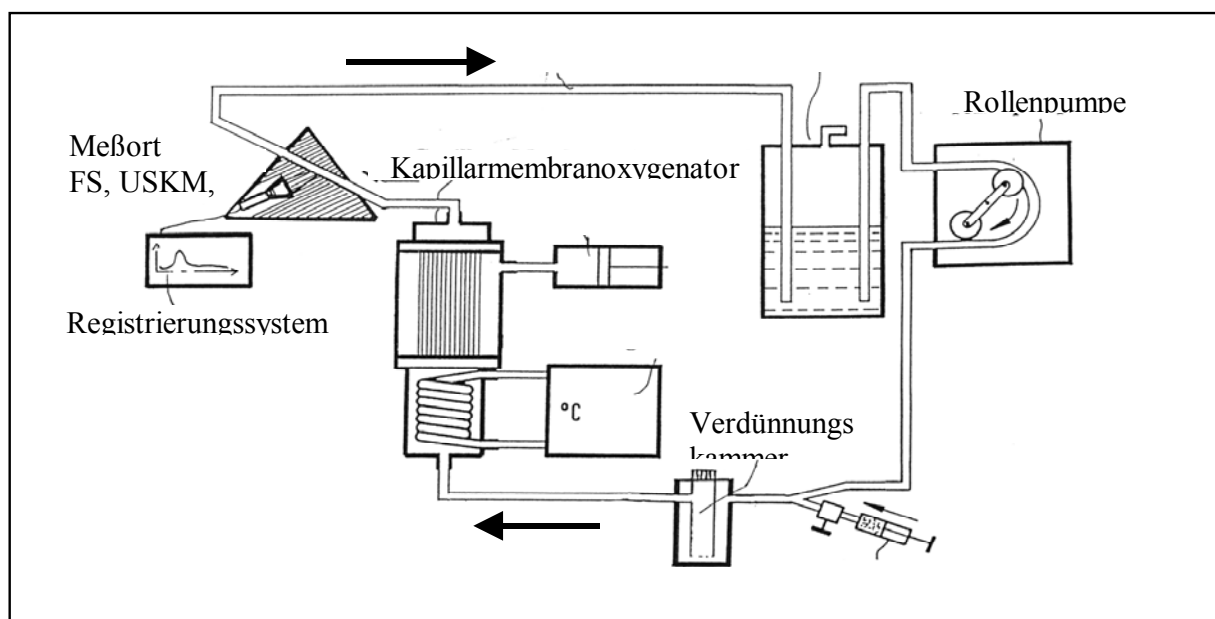


Abb. 8: Schematische Darstellung des Herz-Lungen-Kreislaufmodells mit einem Kapillarmembranoxygenator als Lungensimulation. Meßposition für die unterschiedlichen Substanzen (FS, USKM, RKM) hinter dem Oxygenator mit verschiedenen Erfassungstechniken.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden in einen Injektionsstutzen, der eine Verbindung zum eigentlichen Kreislauf aufwies, appliziert. Eine daran angeschlossene Kammer trug zur Durchmischung der applizierten Substanz mit der Systemflüssigkeit bei. Zur Simulation der Lunge beinhaltete das Modell einen Inflow-Oxygenator mit Kapillarmembranfunktion, der die Kinetik der applizierten Substanzen beeinflussen sollte. Das gesamte Flüssigkeitsvolumen im Modell betrug 5-6 l und wurde von einer Rollenpumpe kontinuierlich angetrieben. Die Flußgeschwindigkeit des Systems wurde auf 2 l/min festgelegt. Zur Injektion der verschiedenen Substanzen wurde ein

maschineller KM-Injektor benutzt, um reproduzierbare Flußgeschwindigkeiten von 0,5 bis 10 ml/s zu erzeugen.

Messung von Röntgenkontrastmitteln

Zunächst erfolgte an diesem Modell eine vergleichende Untersuchung der Kinetik eines ionisch monomeren RKM (Ioxithalamat, Telebrix[®], Bracco-Byk Gulden GmbH, Konstanz), eines nicht-ionisch monomeren RKM (Iopromid, Ultravist[®], Schering AG, Berlin,) sowie eines nicht-ionischen dimeren RKM (Iotrolan, Isovist[®], Schering AG, Berlin) mit verschiedenen Injektionsflüssen und -volumina. Anschließend wurde der Einfluß der Konzentration des Iopromids (240, 300 und 370 mg I/ml) auf die Dichte-Zeitkurve ermittelt. Diese Messungen der Kinetik des RKM wurden mit den Untersuchungen eines Farbstoffes und des USKM verglichen, um deren Wertigkeit für die Bestimmung der Transitzeiten vom Injektionsort bis zum Meßpunkt abzuschätzen.

Das Kreislaufmodell wurde für die Messungen der RKM auf der fahrbaren Patientenliege der CT befestigt. Nach Positionierung des Modells in der Gantry wurde der Dichteanstieg des RKM hinter dem Oxygenator aufgezeichnet. Die Messungen erfolgten bei kontinuierlich rotierender Röhre über 60 s mit einer Scanzeit von 1 s und einer Schichtdicke von 10 mm. Die Erscheinungs (EZ) - und Gipfelzeiten (GZ) der Kontrastmittel wurden ebenso bestimmt, wie die Steigung des Dichteanstieges und die Konfiguration des Kontrastdichteplateaus. Als EZ wurde einheitlich ein Wert von 10% des in der jeweiligen Messung erreichten Maximalwertes definiert. Die GZ wurde als das erstmalige Erreichen von 90% des Maximalwertes definiert.

Messung eines Farbstoffes

Zur vergleichenden Bestimmung der Bolusgeometrie wurde ein seit über 40 Jahren in der Kardiologie u.a. zur Blutvolumenbestimmung eingesetzter Farbstoff, das Indocyaningrün (ICG), verwendet. Das ICG bindet sich nach intravenöser Applikation im Blut an Plasmaproteine, verbleibt somit zum überwiegenden Teil zunächst intravasal und wird anschließend hepatisch eliminiert. Der evidente Unterschied zu den handelsüblichen RKM, die nahezu ausschließlich renal eliminiert werden, dürfte theoretisch keinen entscheidenden Einfluß auf die für diese Fragestellung wichtige "first-pass" Kinetik haben.

Das Kreislaufmodell wurde zur Evaluation der Kinetik des ICG geringfügig modifiziert. Hierzu erfolgte die intravasale Platzierung einer Faseroptik in das Modell an die identische Position hinter den Kapillarmembranoxygenator wie zur Messung des RKM. Die relative Konzentrationsänderung des Farbstoffes im zeitlichen Verlauf wurde durch Änderung der registrierten Wellenlängen im System in Reflexion gemessen. Die empfangenen Signale konnten mit Hilfe einer speziell konfigurierten Software an einem Personal Computer registriert und ausgewertet werden. Zuvor sollte durch vergleichende Messungen sichergestellt werden, daß die Positionierung der dünnen Faseroptik nicht die Kinetik des applizierten Farbstoffes im Modell veränderte. Alle Messungen erfolgten in einem abgedunkelten Raum zur Vermeidung von störenden Wellenlängenschwankungen durch externe Lichteinflüsse. Es wurden mittels des maschinellen Injektors 3 ml des ICG mit Injektionsflüssen von 0,5 – 10 ml/s in das Modell appliziert und die resultierende Bolusgeometrie erfaßt.

Kinetik eines Ultraschallkontrastmittels (USKM)

Als weitere Alternative zur Bestimmung der wichtigen Kreislaufzeiten wurde auch ein lungengängiges USKM evaluiert. Bei dem zum Zeitpunkt der in-vitro Untersuchung noch in der klinischen Erprobung (Phase II) befindlichen SH U 508 A (später: Levovist[®], Schering AG, Berlin) in einer Konzentration von 300 mg/ml handelte es sich um eine Galaktose-Mikropartikel Suspension, die aufgrund der Schallabschwächung durch kleinste Gasbläschen echogen wirkt. Durch die Addition einer physiologischen Fettsäure (Palmitinsäure) wurde die Suspension stabilisiert, so daß die Substanz im Gegensatz zu den zuvor entwickelten USKM das Lungenkapillarbett passieren konnte. Dadurch wurde eine Untersuchung des linken Herzens und des Körperkreislaufes möglich. Die Kinetik des SH U 508 A wird wesentlich durch die Lungenpassage beeinflußt. Deshalb wurde im Modellversuch mit dem integrierten Kapillarmembranoxygenator die Boluskinetik des SH U 508 A im Vergleich zum RKM evaluiert.

Zur Messung der Kinetik des SH U 508 A wurde das Kreislaufmodell ebenfalls geringfügig modifiziert. In gleicher Position im Kreislaufmodell hinter dem Kapillarmembranoxygenator wurde ein Ultraschall-Linearscanner (Acuson 128 mit einem 2 MHz Transducer) in einem genau definierten Abstand und Winkel zu dem

perfundierten Schlauchabschnitt fest installiert. Dadurch konnten reproduzierbare Messungen durchgeführt werden. Die resultierenden Schallabschwächungen wurden ebenfalls mit einem speziell installierten Softwareprogramm registriert und in Abschwächungs-Zeit-Kurven dargestellt. Identisch zu den Messungen der anderen Substanzen wurde auch das SH U 508 A mit Injektionsflüssen zwischen 0,5 und 10 ml/s mit Hilfe eines maschinellen Druckinjektors in das System appliziert. Die Auswertung der Boluskinetik des SH U 508 A erfolgte nach den gleichen Kriterien wie bei den anderen bereits beschriebenen Protokollen.

Messungen am Patienten

Das Ziel der nachfolgenden Studien war die Entwicklung einer möglichst verlässlichen und reproduzierbaren Methode zur Bestimmung der KM-Transitzeiten, die eine optimal steuerbare Leberkontrastierung für die Spiral-CT Untersuchung ermöglicht. In Anlehnung an die oben beschriebenen kamen neben RKM auch das lungengängige USKM zum Einsatz.

Messung eines Ultraschallkontrastmittels

Bei 25 Patienten erfolgte vor einer Spiral-CT der Leber eine Sonographie, bei der ein lungengängiges USKM (Levovist[®] Schering AG, Berlin), eingesetzt wurde. Dabei wurde das Kontrastmittel über einen peripheren Venenzugang manuell mit gleichbleibender Geschwindigkeit injiziert. Ein 3,5 mHz Schallkopf wurde von einem Untersucher in Höhe der mittleren abdominalen Aorta fixiert. Die Transitzeit des USKM zur Aorta abdominalis wurde registriert und mit der in der Spiral-CT nach Bolustracking gewonnenen Zeit des Iopromids-300 (Schering AG, Berlin) verglichen.

Entwicklung eines Bolustracking-Verfahrens

Die Weiterentwicklung der KM-Passagezeitbestimmung war das Ziel neuerlicher Studien. In einer intensiven Zusammenarbeit mit der Fa. General Electric Medical Systems (Milwaukee, USA) wurde das erste kommerzielle semiautomatische Softwareprogramm (SmartPrep[®]) zum Bolustracking für eine Spiral-CT in Anlehnung an das oben beschriebene Protokoll der RKM-Testbolusmessung konzipiert. Dabei konnte auf einen Testbolus verzichtet werden. Stattdessen wurde der diagnostische KM-Bolus direkt zur Messung der Transitzeiten benutzt.

Durch repetitive CT-Schichten an identischer Tischposition und Analyse der Dichte-Zeitkurve wurde die Dynamik des KM-Bolus im zuvor definierten Zielorgan ermittelt, so daß dadurch der jeweils optimale Untersuchungszeitpunkt bestimmt werden konnte. Zunächst wurde hierbei anhand des digitalen Übersichtsbildes in a.p. Projektion die Tischposition für den Meßvorgang festgelegt. Auf dieser Basisschicht konnten bis zu 3 ROI's beliebiger Größe in unterschiedlichen Zielabschnitten positioniert werden. Anschließend erfolgte der gleichzeitige Start der maschinellen KM-Injektion und des Softwareprogramms. Während der KM-Applikation wurden, nach einem vorher frei zu definierenden Zeitintervall, die einzelnen axialen Monitorschichten ohne Tischvorschub durchgeführt. Alle Monitorschichten erfolgten mit einem drastisch reduzierten Röhrenstrom von 24 mAs bei einer Röhrenspannung von 120 kV. Die Scanzeit betrug 0,6 s, während das Scanintervall zwischen 3-10 s vom Untersucher festgelegt werden konnte. Die jeweils aktuelle Monitorschicht wurde mit einer Auflösung von 256x256 Bildpunkten in einem kantenglättenden Rekonstruktionensalgorithmus nach einer Bildberechnungszeit von 4 s am Bildmonitor dargestellt. Zeitgleich erfolgte die Berechnung des Dichteanstieges innerhalb der ROI's durch Subtraktion der Ausgangsdichtewerte von den aktuell nach KM-Applikation gemessenen CT-Dichten. Diese Daten wurden sowohl tabellarisch als auch in Form von Dichte-Zeitdiagrammen in der unteren Hälfte des Bildmonitors angezeigt und nach jeder Monitorschicht automatisch aktualisiert.

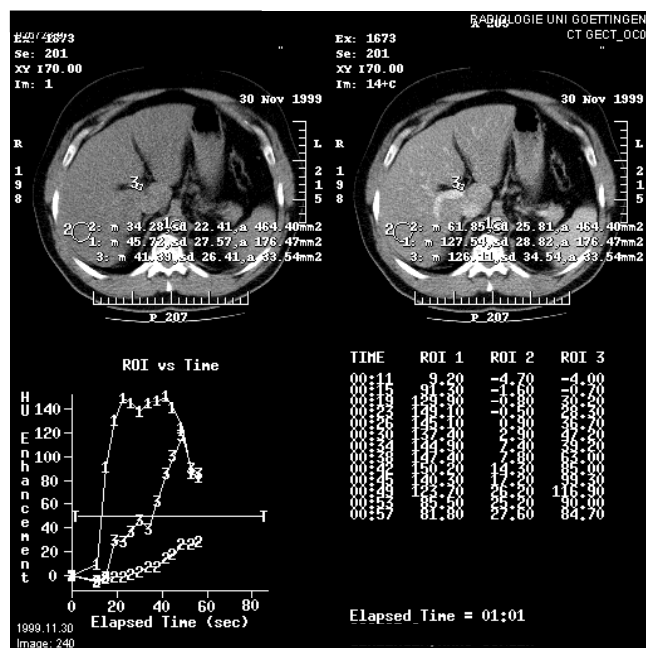


Abb. 9: CT-Monitorbild des Bolustracking-Programms (SmartPrep®). In der oberen Reihe Darstellung des nativen Ausgangsbildes (links) und des jeweiligen aktuellen Bildes nach KM-Applikation (rechts). In der unteren Reihe graphische (links) und tabellarische Präsentation (rechts) der CT-Dichtewerte in den zuvor bestimmten ROI's.

Unmittelbar nach Erreichen eines beliebig vordefinierbaren Schwellenwertes wurde der diagnostische Untersuchungsgang manuell vom Untersucher initiiert. Hierfür wurde die vorgegebene Startposition automatisch angesteuert und die diagnostische Spiral-CT nach einem Intervall von ca. 3 s begonnen.

Zur Bewertung des semiautomatischen Bolustrackings für das KM-Enhancement des Leberparenchyms in der PVP erfolgte eine Spiral-CT der Leber an 60 Patienten. Die wegen vermuteter fokaler Leberläsionen zugewiesenen Patienten wurden in zwei gleichgroße Gruppen eingeteilt. In der Gruppe 1 erfolgte der Start des Spiral-CT immer 40 s nach Beginn der KM-Injektion, während in der Gruppe 2 die Startverzögerung durch das Bolustrackingverfahren bestimmt wurde. Zur Anpassung des Programms an die Erfordernisse der Untersuchung in der PVP wurde zunächst eine Basisschicht in Höhe des Leberhilus unter Berücksichtigung der V. portae akquiriert. Es wurden dann jeweils eine ROI in die Aorta abdominalis, die V. portae und in das Leberparenchym

unter Vermeidung von Lebergefäßen oder eventuellen Läsionen platziert. Während der nun folgenden Monitorphase sollten die Patienten nur geringfügige Atemexkursionen durchführen. Nach einer Verzögerung von 10 s nach Start der maschinellen Injektion von 100 ml Iopromid (Schering AG, Berlin) mit einem Flow von 4 ml/s begann die Monitorphase. Mit einem Scanintervall von 4 s führte man bis zu 10 Monitorschichten in der oben beschriebenen Form durch. Nach Erreichen eines Schwellenwertes von 20 HE im Leberparenchym wurde die diagnostische Spiral-CT initiiert. Die Untersuchung erfolgte bei allen Patienten standardisiert mit einer Schichtdicke von 10 mm und einem Pitchfaktor von 1. Der Röhrenstrom betrug 300 mA bei einer Röhrenspannung von 120 kV. In beiden Untersuchungsgruppen wurde das Leberenhancement durch Subtraktion der Nativschicht von der korrespondierenden Schicht nach KM-Gabe bestimmt. Das resultierende mittlere Leberenhancement in beiden Gruppen wurde ebenso ermittelt wie die prozentuale Anzahl der Patienten in jeder Gruppe, die ein Anstieg der Leberdichte von 30 bzw. 40 HE aufwiesen.

Bedeutung des Bolustrackings

Die Bedeutung des Bolustrackings für die biphasische Spiral-CT der Leber mit unterschiedlichen KM-Volumina sollte an 180 Patienten untersucht werden. Die wegen vermuteter Lebermetastasen untersuchten Patienten wurden in 6 gleich große Gruppen eingeteilt. Bei allen Patienten erfolgte die maschinelle Applikation von Iopromid (Ultravist 300[®], Schering AG, Berlin) mit einem Flow von 4 ml/s. Die 6 Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihres KM-Volumens und der Bestimmung des CT-Startzeitpunktes unter Anwendung des semiautomatischen Bolustrackings oder einem zuvor festgelegten fixen Zeitpunkt (Tab. 2).

Tabelle 2: Untersuchungsprotokolle für die biphasische Spiral-CT der Leber

| | KM-Volumen | CT-Start für die AP nach KM-Start | CT-Start für die PVP nach KM-Start |
|----------|------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Gruppe 1 | 100 ml | 20 s | 45 s |
| Gruppe 2 | 100 ml | Bolustracking | 10 s nach AP |
| Gruppe 3 | 120 ml | 20 s | 50 s |
| Gruppe 4 | 120 ml | Bolustracking | 15 s nach AP |
| Gruppe 5 | 150 ml | 20 s | 58 s |
| Gruppe 6 | 150 ml | Bolustracking | 22 s nach AP |

Die übrigen CT-Scanparameter waren bei allen Patienten identisch. Es wurde eine Schichtdicke von 7 mm mit einem Pitchfaktor von 1,6 für die AP und 1,3 für die PVP verwandt. Das in den Gruppen 2, 4, und 6 benutzte semiautomatische Programm zum Bolustracking begann simultan mit der KM-Injektion. Wegen der dem Programm inhärenten Verzögerung zwischen der tatsächlichen Ankunft des Kontrastmittels und dem möglichen Beginn der diagnostischen Spiral-CT, wurde nicht die Leber, sondern eine weiter proximal im Blutkreislauf gelegene Zielregion für die Monitorschichten gewählt. Nach der Ankunft des Kontrastmittels in der descendierenden Aorta thoracica wurde die diagnostische Spiral-CT für die AP der Leber initiiert. Dadurch sollte das nötige Zeitpolster bis zur Ankunft des Kontrastmittels in der Leber geschaffen werden.

Bei den einzelnen Patienten wurde die Bedeutung des Bolustrackings für die AP und PVP der Leber untersucht. Der Beginn der AP wurde als der Zeitpunkt definiert an dem das ebenfalls über den Truncus coeliacus arteriell versorgte Milzparenchym ein Enhancement von 10 HE aufwies. Die Länge der AP war durch den Einstrom von Kontrastmittel über die A. hepatica, bei gleichzeitigem Fehlen einer Leberparenchymkontrastierung über die V. portae festgelegt. Das Ende der AP konnte mit dem Beginn eines signifikanten Einstromes von Kontrastmittel über die V. portae gleichgesetzt werden. Hierzu wurde ein Leberenhancement von 20 HE als Richtwert verwendet. Die Dauer der so definierten AP sollte in den einzelnen Untersuchungsprotokollen gemessen werden. Es wurde der Anteil der Patienten mit einer gut an die AP adaptierten CT-Untersuchung festgestellt werden. Außerdem wurde

das durchschnittliche Leberenhancement während der PVP ermittelt. Um eine Aussage zur Homogenität der Leberkontrastierung in der portalvenösen Phase zu erhalten, wurde der jeweilige Anteil der Patienten in den verschiedenen Gruppen mit einem Mindestenhancement der Leber von 30 bzw. 40 HE registriert.

Berechnung der KM-Passagezeiten

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Passagezeiten des Kontrastmittels ist die Benutzung einer mathematisch hergeleiteten Gleichung, die intrinsische Patientenparameter berücksichtigt, die einen potentiellen Einfluß auf die Kreislaufzeit haben und leicht vor einer CT-Untersuchung zu erheben sind. Mit einem validen Verfahren stünde damit eine Alternative bereit, die ohne die Gabe einer weiteren Substanz bzw. ohne zusätzliche ionisierende Strahlung auskäme.

Die Auswertung der Meßdaten von 150 Patienten, bei denen im Rahmen einer Spiral-CT Untersuchung das semiautomatische Bolustracking eingesetzt wurde, erfolgte retrospektiv. In allen Fällen lagen Daten über intrinsische Faktoren wie Geschlecht, Lebensalter, Körpergewicht und -größe, Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie anamnestische Angaben über Herz-Kreislauferkrankungen zum Untersuchungszeitpunkt vor. Die Korrelationen einzelner oder einer Kombination der erhobenen Parameter zu den jeweiligen Transitzeiten zur Leber wurden berechnet. Es konnte daraus eine Gleichung für den Startzeitpunkt des CT für die AP und PVP abgeleitet werden.

Vergleich des Bolustrackings mit anderen Verfahren

Die Bedeutung des semiautomatischen KM-Trackings für die biphasische Spiral-CT der Leber wurde ferner im Vergleich zu anderen Methoden überprüft. Hierzu erfolgte bei insgesamt 100 Patienten eine Variation der Startverzögerung des CT nach KM-Injektionsbeginn als einzigem Untersuchungsparameter. Das maschinell applizierte KM-Volumen blieb bei allen Untersuchungen ebenfalls konstant (120 ml mit einem Injektionsfluß von 4 ml/s). Die CT-Startverzögerung wurde mit 4 unterschiedlichen Verfahren bei jeweils 25 Patienten bestimmt. In der Gruppe 1 blieb die Verzögerung konstant bei 20 s für die AP und bei 50 s für die PVP. Bei weiteren 25 Patienten, die in die Gruppe 2 integriert waren, konnte das Startdelay empirisch von einem erfahrenen Untersucher innerhalb eines zeitlichen Rahmens von 10-40 s für die AP und von 35-70

s für die PVP angepaßt werden. In der Gruppe 3 wurden die Startverzögerungen für die AP und PVP durch eine mathematische Gleichung nach Ermittlung individueller, oben aufgeführter intrinsischer Faktoren kalkuliert. Bei den in der Gruppe 4 zusammengefaßten 25 Patienten wurde die Verzögerung für den Beginn der AP durch das semiautomatische Bolustracking bestimmt. Die Monitorschichten erfolgten hierbei in Höhe des Herzens. Die PVP wurde bei allen Patienten ohne erneutes Bolustracking 15 s nach Beendigung des arteriellen Scanvorganges gestartet. Anschließend erfolgte ein Vergleich der 4 Gruppen hinsichtlich ihrer zeitlichen Präzision zur Durchführung der AP und des Einflusses auf das Parenchymenthancement während der PVP.

Aktivierung des Komplementsystems durch KM

Anlaß für diese Untersuchungen waren die vereinzelt beschriebenen unerwünschten Spätreaktionen nach Gabe eines nichtionischen dimeren RKM. Als eine Ursache für die Spätreaktionen von Kontrastmitteln wurde auch die Aktivierung des Komplementsystems vermutet (Lasser et al. (1998)). Das Komplementsystem ist ein komplexes humorales Immunabwehrsystem, an dem direkt oder indirekt über 20 verschiedene Plasmaproteine beteiligt sind. Es wird von zwei Aktivierungswegen ausgegangen: dem klassischen Weg durch Antigen-Antikörper-Komplexe über C1q und dem phylogenetisch älteren sog. alternativen Aktivierungsweg. Dieser wird direkt durch körperfremde aktivierende Oberflächen über C3 in Gang gesetzt. Das C3 stellt damit eine besonders wichtige Komplementkomponente dar, die an beiden Aktivierungswegen beteiligt ist (Würzner und Werfel (1997)). Aktivierung bedeutet hierbei, daß im Blut zirkulierende Komplementproteine in einer sequentiellen Kaskade proteolytisch gespalten werden und sich deren Konzentration verringert (Mollnes und Harboe (1993)). Das Komplementsystem ist ein primär lytisches Effektorsystem, das über den Membranangriffskomplex an Zellen verursacht wird. Dieser Komplex besteht aus den aktivierten terminalen Komplementkomponenten C5, C6, C7, C8 und C9. Die spezifische Erkennung von Zellen als "Nicht-Selbst" führt zu einer Aktivierung des klassischen oder alternativen Weges. Dabei werden C3 Spaltprodukte wie C3b, iC3b, C3dg und C3g auf der Oberfläche der Zellen abgelagert und ermöglichen somit die effiziente Phagozytierung (Opsonisierung). Die Aktivierung von C4, C3 und C5 führt zur Freisetzung der Anaphylatoxine C4a, C3a und C5a (Würzner und Werfel (1997)). Das C5a ist wahrscheinlich das bedeutsamste Anaphylatoxin mit stimulierender Wirkung

u.a. auf basophile Granulozyten und Mastzellen. Klinisch führt die Injektion von C5a in humaner Haut zu einer urtikariellen Reaktion (Werfel et al. (1996)).

Es wurden 40 Patienten, die zu einer KM-gestützten CT-Diagnostik kamen, in die prospektive Studie eingeschlossen. Jeweils 20 Patienten erhielten das nicht-ionische dimere Iodixanol (Visipaque®) in einer Konzentration von 270 mg J/ml bzw. Iopromid (Ultravist®) in einer Konzentration von 300 mg J/ml. Beide Präparate sind bereits seit Jahren zugelassen und wurden in einer Menge von 100-120 ml appliziert. Es erfolgte eine Blutentnahme unmittelbar vor und direkt nach der KM-Applikation. 5 weitere Blutentnahmen erfolgten in einem Abstand von 5, 30, 60, 120 und 240 min. nach KM-Applikation. Es wurden in allen Fällen der Hämatokrit, die Konzentration der Gesamt-Plasmaproteine sowie Fragmente der Aktivierung des Komplementsystems bestimmt. Im einzelnen waren dies das aktivierte C3 (C3b, iC3b, C3dg) und das C5a, die im Blutplasma quantifiziert wurden. Die Messung der Komplementaktivierungsprodukte erfolgte über neoepitopspezifische monoklonale Antikörper in einem Enzymimmunassay. Diese Systeme nutzen die aktivierungsabhängigen Änderungen der Proteinkonformation, die zum Auftreten von sog. Neoepitopen führt. Hierbei ist die detektierte Menge an Neoantigenen direkt proportional zum Ausmaß der in-vivo Komplementaktivierung (Würzner und Werfel (1997)). Der zeitliche Verlauf der Aktivierung der Fragmente des Komplementsystems wurde bei allen Patienten nach Applikation der beiden verschiedenen KM-Typen evaluiert. Die Untersuchungen wurden in enger Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Oppermann und Herrn Prof. Götze (Leiter der Abt. für Immunologie der Georg-August-Universität Göttingen) durchgeführt.

Indikationen für biphasische CT-Untersuchungen

Durch die Anwendung schneller Spiral-CT Geräte können nach der nativen Untersuchung der Leber verschiedene Perfusionsphasen, speziell die AP und die PVP, erfaßt werden. Vor dem Hintergrund von wirtschaftlichen und strahlenhygienischen Faktoren muß die Wertigkeit dieser Untersuchungsprotokolle für die Diagnostik fokaler Leberläsionen überprüft werden.

Dazu wurden die Spiral-CT Untersuchungen von 378 Patienten evaluiert, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt der Verdacht auf fokale Leberläsionen bestand. In die Auswertung gelangten nur 300 Patienten, die keine bzw. max. 5 Leberherde aufwiesen. Bei allen Patienten erfolgte zunächst eine Untersuchung vor KM-Gabe. Anschließend wurden 120 ml Iopromid (Schering AG, Berlin) appliziert und eine Untersuchungsserie während der AP und der PVP angeschlossen. Die Festlegung der Startverzögerungen konnte ebenfalls bei allen Patienten durch das semiautomatische Bolustracking festgelegt werden. Die CT-Parameter blieben gleichfalls bei allen Untersuchungen konstant (Tab. 3).

Tabelle 3: CT-Scanprotokoll für die mehrphasige Spiral-CT der Leber

| | Nativdiagnostik | AP | PVP |
|---------------------|-----------------|------|----------|
| Kollimation (mm) | 7 | 7 | 7 |
| Pitchfaktor | 1 | 1,6 | 1,3 |
| Rek.-Intervall (mm) | 3 | 3 | 3 |
| Röhrenrotation (s) | 1 | 1 | 1 |
| Röhrenstrom (mA) | 260 | 200 | 260 |
| Rek.-Algorithmus | Standard | Soft | Standard |

Es erfolgte die Auswertung der CT-Serien durch 2 Radiologen hinsichtlich der Detektion und der Charakterisierung von fokalen Leberläsionen. Die Diagnosestellung fand bei Diskrepanz der Befunde durch einen Konsensusentscheid der beiden Auswerter statt. Die CT-Serien aller 300 Patienten wurden in einer randomisierten Reihenfolge den Gutachtern an unterschiedlichen Tagen vorgestellt. Dabei lagen den Radiologen jeweils verschiedene Kombinationen der drei CT-Untersuchungsphasen vor, eingeteilt in die folgenden Auswerteprotokolle 1-7 (Tab. 4).

Tabelle 4: Auswerteprotokolle zur Wertigkeit einzelner Perfusionsphasen in der Diagnostik fokaler Leberläsionen

| | Nativdiagnostik | AP | PVP |
|-------------|-----------------|----|-----|
| Protokoll 1 | • | | |
| Protokoll 2 | | • | |
| Protokoll 3 | | | • |
| Protokoll 4 | • | • | |
| Protokoll 5 | • | | • |
| Protokoll 6 | | • | • |
| Protokoll 7 | • | • | • |

Dieses bedeutet, daß z.B. im Protokoll 1 ausschließlich die Nativdiagnostik ausgewertet wurde, während z.B. beim Protokoll 7 alle 3 Phasen zur Beurteilung herangezogen werden konnten. Die Gesamtanzahl der Läsionen wurde durch verschiedene additive bildgebene Methoden wie intraoperativer Ultraschall, CTAP, Lipiodol-CT, MRT bzw. Kontroll-CT festgelegt. Neben der Bestimmung der Gesamtanzahl der Läsionen in der Leber wurde jeder einzelne Herd auch hinsichtlich seiner Dignität charakterisiert. Eine weitere Differenzierung der Läsionen im Sinne einer spezifischen Artdiagnose fand nicht regelhaft statt. Die Validierung der Diagnose erfolgte durch Operation (34 Pat.), Biopsie (93 Pat.), den Einsatz ergänzender Untersuchungsverfahren, wie intraoperativer Ultraschall, CTAP, CTA, Lipiodol-CT, MRT mit oder ohne spezifische Kontrastmittel (86 Pat.) sowie durch die Verlaufskontrolle in der Spiral-CT nach frühestens 1 Jahr (87 Pat.). Die Patienten wurden aufgrund der bei der CT-Untersuchung vorliegenden anamnestischen Angaben in vier verschiedene Gruppen eingeteilt, die den Auswertern mitgeteilt wurden:

- 1) Patienten mit einem bekannten extrahepatischen Primärtumor, der typischerweise **hypovaskularisierte** Metastasen ausbildet (z.B. Kolorektal- und Bronchial-Ca.).
- 2) Patienten mit einem bekannten extrahepatischen Primärtumor, der typischerweise **hypervaskularisierte** Metastasen setzt (z.B. endokrine Tumoren, Nierenzell- und Mamma-Ca.).

- 3) Patienten ohne bekannten Primärtumor, bei denen der Verdacht auf Lebermetastasen geäußert wurde.
- 4) Patienten mit dem laborchemisch bzw. durch andere Untersuchungsverfahren geäußerten Verdacht auf einen primären Lebertumor.

Anschließend erfolgte die Bestimmung der Detektibilität der Läsionen durch die unterschiedlichen Protokolle sowie die Berechnung der Sensitivität, der Spezifität, des positiven Vorhersagewertes (PPV), des negativen Vorhersagewertes (NPV) und der Treffsicherheit bezogen auf das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen von malignen Leberläsionen. Das Ziel der Auswertung bestand zunächst darin, inwieweit unabhängig von der klinischen Situation bei der Suche nach fokalen Leberherden alle 3 Untersuchungsphasen (NP, AP, PVP) eingesetzt werden müssen. Alternativ wurde dann geprüft, ob durch vorherige anamnestische Kenntnisse ein adaptiertes Untersuchungsprotokoll sinnvoll ist und dadurch die Anzahl der durchzuführenden Scanphasen ohne diagnostische Einbußen reduziert werden kann.

Statistische Verfahren

Der Variationskoeffizient zur quantitativen Bestimmung der Bildqualität berechnete sich aus dem prozentualen Quotienten der Standardabweichung und des Mittelwertes der in einem homogenen Organabschnitt befindlichen ROI. Die Beziehung zweier Merkmale zueinander wurde durch den Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson ausgedrückt, wobei in der Regel ein lineares Regressionsmodell in Form von $y = ax + b$ zugrunde gelegt wurde. Bei der Untersuchung einer Abhängigkeit von mehreren Variablen erfolgte eine multiple Regressionsanalyse. Das Bestimmtheitsmaß R^2 wurde angegeben, um die Qualität des Modells zu beschreiben. Ein R^2 Wert von 1 bedeutet dabei, daß die abhängige Variable vollständig von der unabhängigen Variablen determiniert wird. Zum Vergleich mehrerer Merkmale erfolgte der Student t-Test bei Vorliegen einer Normalverteilung oder der Wilcoxon-Rangtest. Dabei sollte das Signifikanzniveau ermittelt werden, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde. Zum Vergleich verschiedener Leberkontrastierungen im zeitlichen Verlauf konnte die area-under-the-curve (AUC) Methode eingesetzt werden. Hierbei erfolgte die Berechnung der Flächen unter den Dichte-Zeit Kurven.

Der graphische Vergleich zwischen mehreren Gruppen erfolgte teilweise durch eine Boxplot-Darstellung. Dabei umfaßt die Box die 25. bis 75. Perzentile mit einem durch eine horizontale Linie gekennzeichneten Median. Es wurden außerdem die 5. und 95. Perzentile durch die Fehlerbalken sowie die Ausreißer durch Kreise gekennzeichnet.

Alle mathematischen und statistischen Analysen wurden auf einem Personal Computer unter Verwendung eines handelsüblichen Statistikprogrammes (Systat for Windows[®], Course Technology, Inc., Cambridge, USA) durchgeführt.

Experimentelle und klinische Ergebnisse

Physikalische Aspekte der Spiral-CT der Leber

Schichtempfindlichkeitsprofile (SSP)

Die SSP zeigten mit erhöhtem Pitchfaktor eine zunehmende Spreizung. Als Maß für diese Spreizung dienten die FWHM (Tabelle 5) und die FWTM (Tabelle 6). Es fiel auf, daß es bis zu einem Pitchfaktor von 1,5 nur zu einer leichten Aufspreizung der SSP, insbesondere unter Berücksichtigung der FWHM, kam. Eine weitere Erhöhung des Pitchfaktors auf Werte von 2 bzw. 3 erbrachte dann eine deutliche Spreizung der Profile. Die Schichtaufspreizung ist für höhere Schichtdicken in Relation zu niedrigeren Schichtdicken geringer, d. h. breitere Schichten wurden besser kollimiert. Im Vergleich zu einer konventionellen CT mit einem nahezu optimalem rechteckigen SSP kam es bei der Spiral-CT zu einer Verbreiterung des Profils, das sich insbesondere in den Messungen der FWTM bemerkbar machte (Abb. 9).

Tabelle 5: Vergleich der Halbwertsbreiten (FWHM) für die nominellen Schichtdicken zwischen konventioneller CT und Spiral-CT mit verschiedenen Pitchfaktoren

| FWHM für nominelle | | | |
|---------------------|------|-----|------|
| Schichtdicken in mm | 1 | 5 | 10 |
| Axial / sequentiell | 1,4 | 5,0 | 9,7 |
| Pitch 0,7 | n.m. | 5,1 | 9,5 |
| Pitch 1 | 1,4 | 5,3 | 10,0 |
| Pitch 1,3 | 1,4 | 5,4 | 10,3 |
| Pitch 1,5 | 1,5 | 5,5 | 10,6 |
| Pitch 2 | 1,6 | 7,7 | 12,7 |
| Pitch 2,5 | 1,8 | 8,0 | 13,3 |
| Pitch 3 | 2,0 | 8,9 | 14,0 |

Tabelle 6: Vergleich der Zehntelwertsbreiten (FWTM) für die nominellen Schichtdicken zwischen konventioneller CT und Spiral-CT mit verschiedenen Pitchfaktoren

| FWTM für nominelle Schichtdicken in mm | | | |
|--|------|------|------|
| | 1 | 5 | 10 |
| Axial / sequentiell | 2,3 | 6,0 | 11,2 |
| Pitch 0,7 | n.m. | 7,6 | 13,1 |
| Pitch 1 | 2,5 | 8,3 | 16,8 |
| Pitch 1,3 | 2,5 | 9,3 | 17,4 |
| Pitch 1,5 | 2,6 | 9,7 | 19,5 |
| Pitch 2 | 2,6 | 12,0 | 20,5 |
| Pitch 2,5 | 3,2 | 13,2 | 23,5 |
| Pitch 3 | 3,2 | 16,0 | 25,8 |

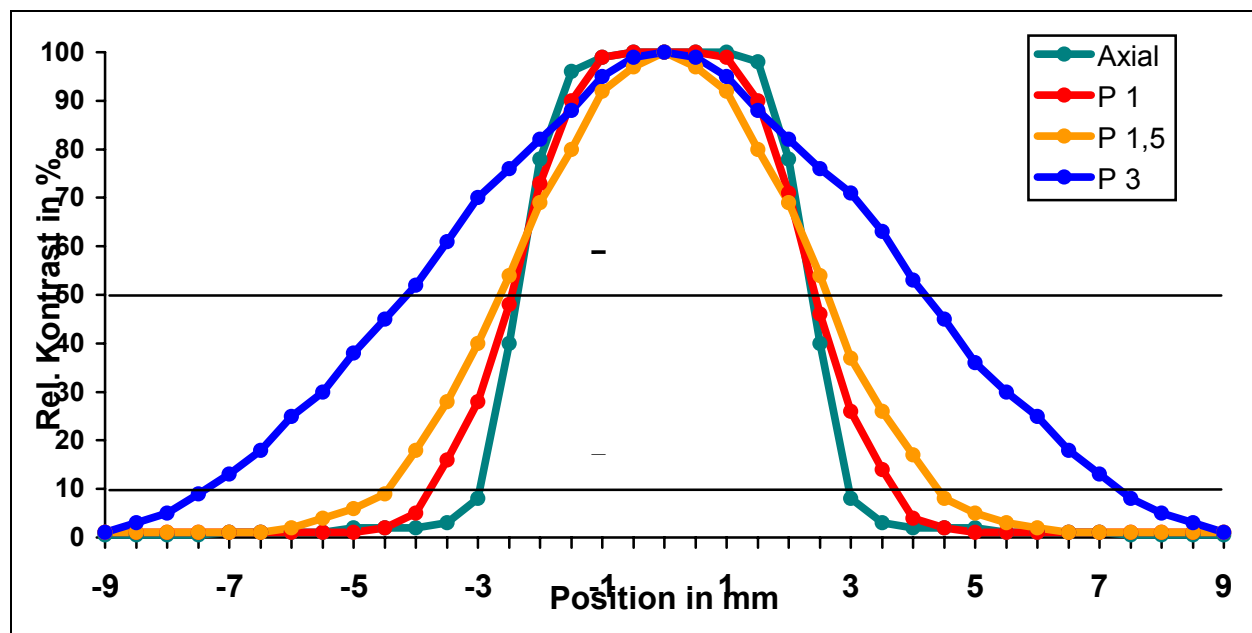


Abb. 10: Schichtempfindlichkeitsprofile der konventionellen CT (axial) und Spiral-CT mit verschiedenen Pitchfaktoren (1/ 1,5 / 3) normiert auf das jeweilige Maximum bei einer nominellen Schichtdicke von 5 mm. Kennzeichnung der Halbwerts- (FWHM) und Zehntelwertsbreite (FWTM) der Profile.

Experimentelle Untersuchungen der Scanparameter

Einzeilen-Spiral-CT

Einfluß der Schichtdicke

Die Detektion sämtlicher 8 Niedrigkontrastobjekte gelang ausschließlich mit Schichtdicken von 5 und 7 mm. Mit geringeren Schichtdicken von 1 bzw. 3 mm war die Detektion des 5 mm kleinen Objektes mit dem niedrigsten Kontrast von – 15 HE nicht möglich. Das gleiche galt auch für eine erhöhte Schichtdicke von 10 mm (Abb. 10). Die Detektion sämtlicher Hochkontrastobjekte konnte hingegen mit den Schichtdicken 1, 3, 5 und 7 mm erfolgen, wohingegen bei einer Kollimation von 10 mm die Erkennung einer 5 mm großen Läsion unabhängig vom Pitch mißlang.

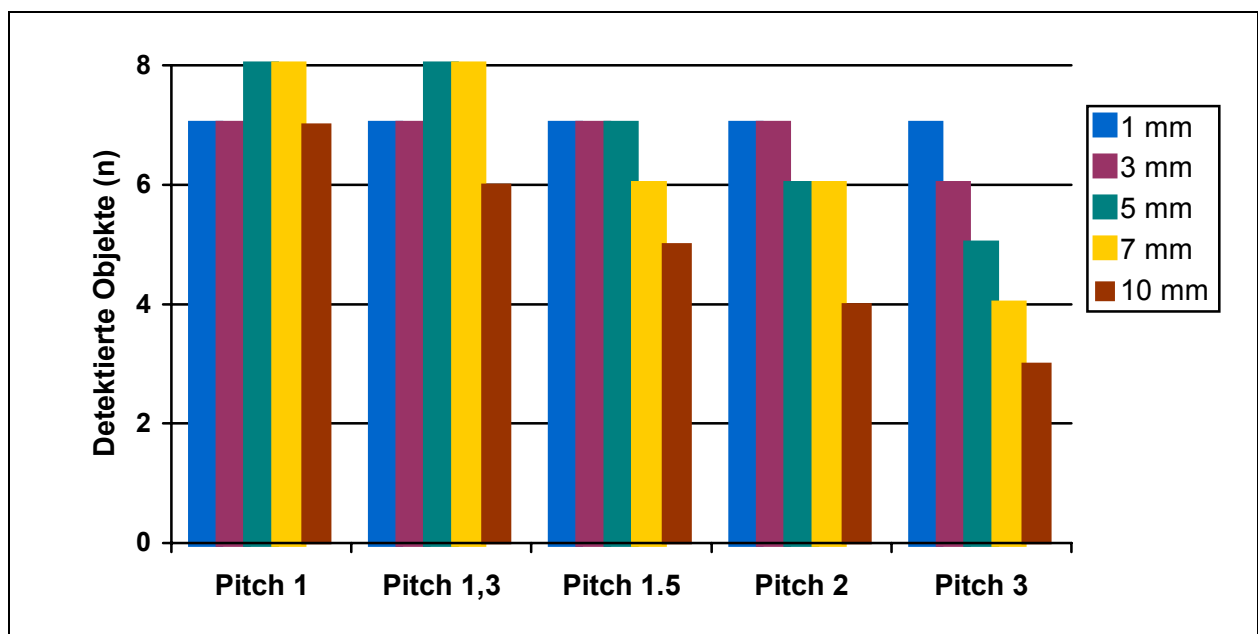


Abb. 11: Detektionsrate von Niedrigkontrastobjekten (15 und 25 HE) verschiedener Durchmesser (5, 10, 15 und 20 mm) in Abhängigkeit vom Pitchfaktor (1-3) bei unterschiedlichen Schichtdicken (1-10 mm).

Einfluß des Pitchfaktors

Alle eingebrachten Niedrigkontrastobjekte konnten bei einer Schichtdicke von 5 und 7 mm mit einem Pitch-Faktor von 1 detektiert werden. Dieser Faktor konnte bis auf einen Wert von 1,3 erhöht werden, ohne daß es zu Einbußen bei der Detektion der Niedrigkontraststrukturen kam. Erst bei weiterer Erhöhung des Pitchfaktors wurden einzelne Läsionen nicht mehr detektiert. Bei einer weiteren Erhöhung des Pitches kam es zu einem kontinuierlichen Abfall der Detektionsrate der eingebrachten Objekte. Für die Erkennung von Hochkontrastobjekten (80 und 100 HE) konnte der Pitchfaktor sogar auf 1,6 ohne Einbußen der Detektionsrate erhöht werden. Auch hier zeigte sich bei einer weiteren Zunahme der Tischgeschwindigkeit ein kontinuierliches Abfallen der Erkennbarkeit von Hochkontrastobjekten (Abb. 11).

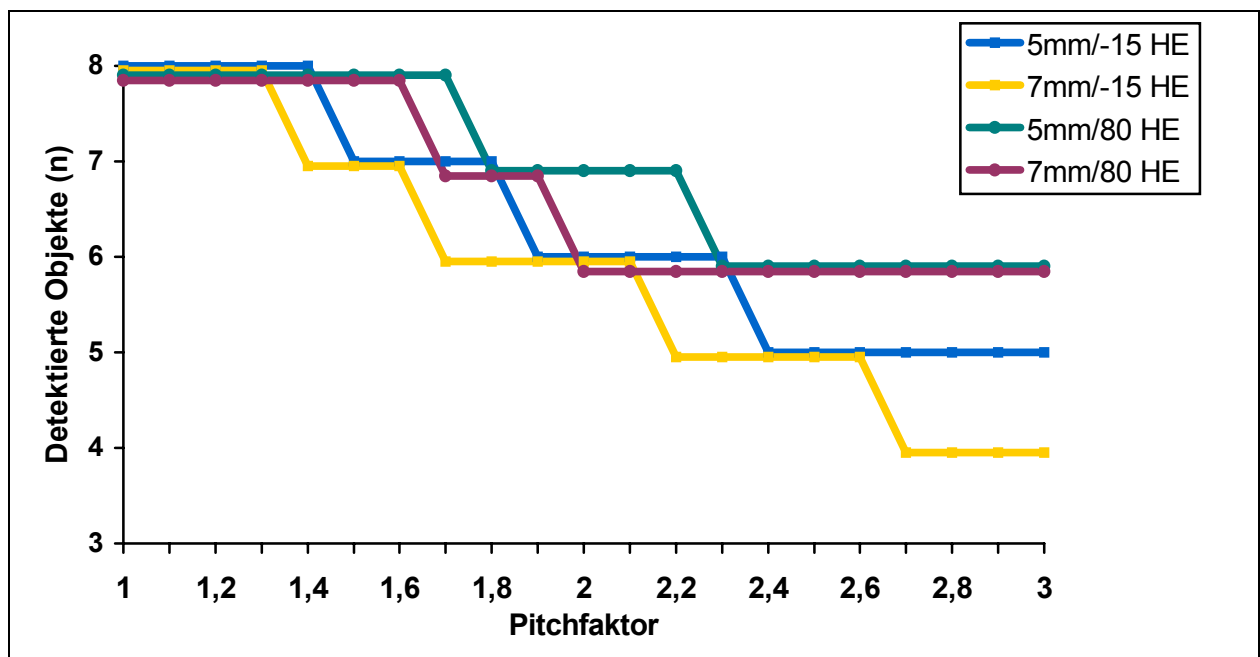


Abb. 12: Detektionsrate von kleinen Niedrig- (5mm/15HE und 7mm/15HE) und Hochkontrastobjekten (5mm/80HE und 7mm/80HE) in Abhängigkeit vom Pitchfaktor bei einer festgelegten Schichtdicke von 7mm.

Messung der Kontrast-zu-Rausch Verhältnisse

Bei der Ermittlung des Bildpunktrauschens konnte sich erwartungsgemäß ein aus der Brooks'schen Formel ($N = 1/\sqrt{h}$, siehe Gleichung 4) herzuleitender Abfall des Variationskoeffizienten mit Erhöhung der Schichtdicke festgestellt werden. Es zeigte sich weiterhin, daß der Pitchfaktor keinen Einfluß auf den Variationskoeffizienten und somit auf das Bildpunktrauschen besaß (Abb. 12). Das C/N bei Niedrigkontrastobjekten war ebenfalls mit den Schichtdicken von 5 bzw. 7 mm am größten. Während bei einem Pitchfaktor von 1 das C/N bei einer Schichtdicke von 7 mm etwas höher als bei 5 mm war, ergab sich schon bei einem Pitchfaktor von 1,5 ein umgekehrtes Verhältnis. Bei weiterer Erhöhung des Pitches kam es bei diesem kleinen Objekt zu einem drastischen Abfall des C/N bei einer Schichtdicke von 7 mm (Abb. 13). Das C/N von Hochkontrastobjekten war bei niedrigen Pitchfaktoren ebenfalls bei einer Schichtdicke von 7 mm am höchsten. Mit zunehmendem Pitchfaktor kam es auch hier zu einem stärkeren Abfall des Wertes gegenüber der Kollimation von 5 mm.

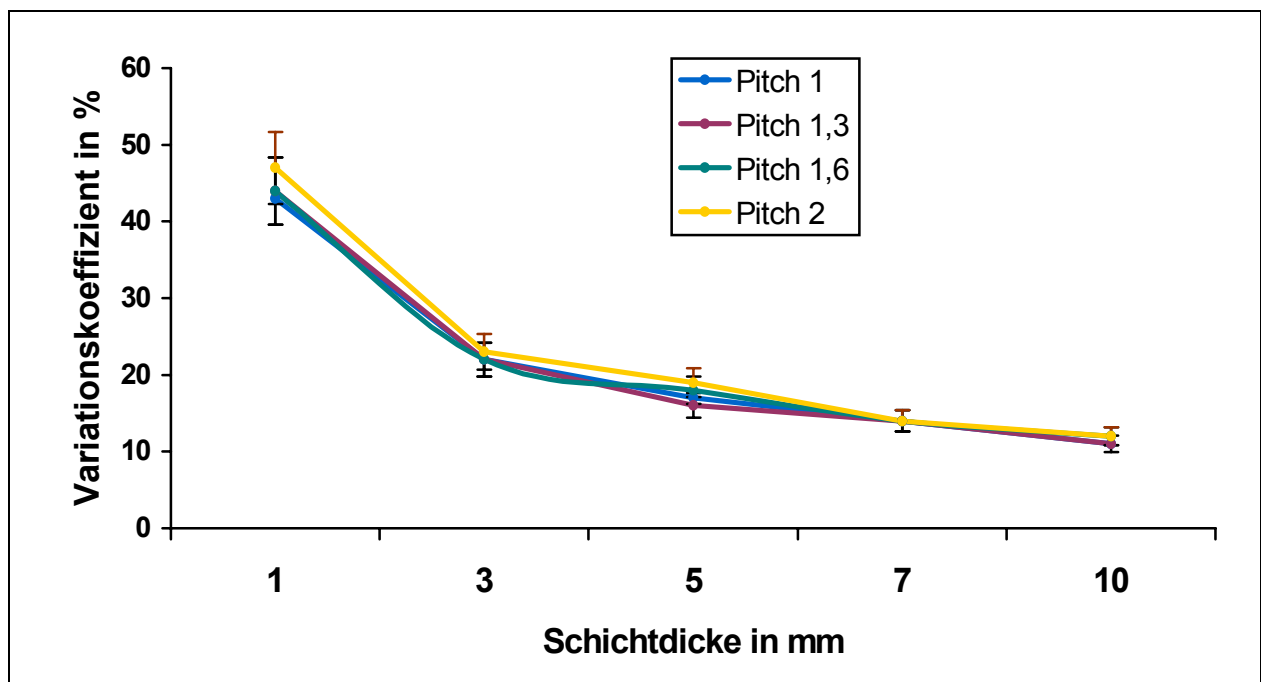


Abb. 13: Abhängigkeit des Variationskoeffizienten als prozentuales Maß für das Pixelrauschen von der Schichtdicke (1-10 mm) und vom Pitchfaktor (1-2).

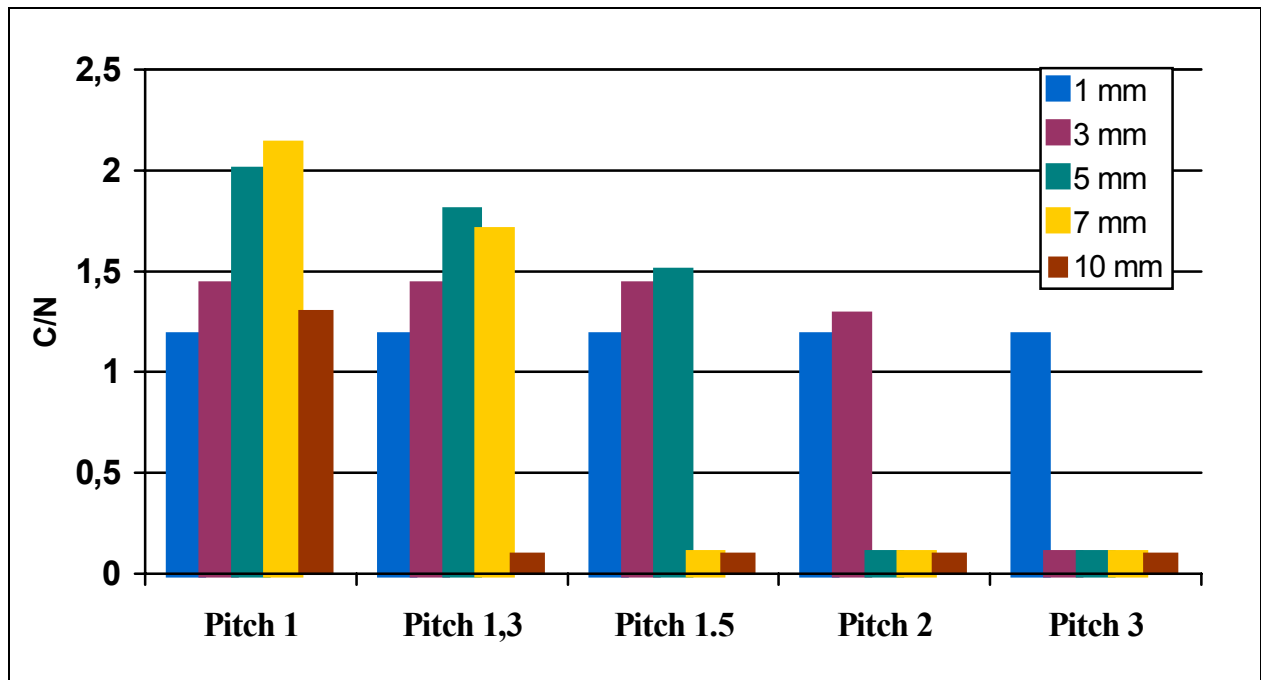


Abb. 14: Kontrast-zu-Rausch Verhältnisse (C/N) bei einem 5 mm kleinen Niedrigkontrastobjekt (15 HE) in Abhängigkeit vom Pitchfaktor (1-3) und der Schichtdicke (1-10 mm).

Einfluß des Rekonstruktionsintervalles

Durch Zunahme der rekonstruierten Schichtüberlappung kam es zu einer Verbesserung der Detektibilität. So ergab sich bei Protokollen, deren Schichtdicke dem Durchmesser des zu detektierenden Objektes entsprach, eine Verbesserung der Detektionsrate durch eine Zunahme der Schichtüberlappung bis zu 70%. Eine weitere Vergrößerung der Schichtüberlappung ergab keine Verbesserung. Demgegenüber genügte bei Schichtdicken, die nur halb so groß wie das zu erkennende Objekt waren, eine Schichtüberlappung von 50 %. Weitere Erhöhungen der Schichtüberlappung erwiesen sich als nicht hilfreich hinsichtlich einer verbesserten Detektionsrate (Abb. 14).

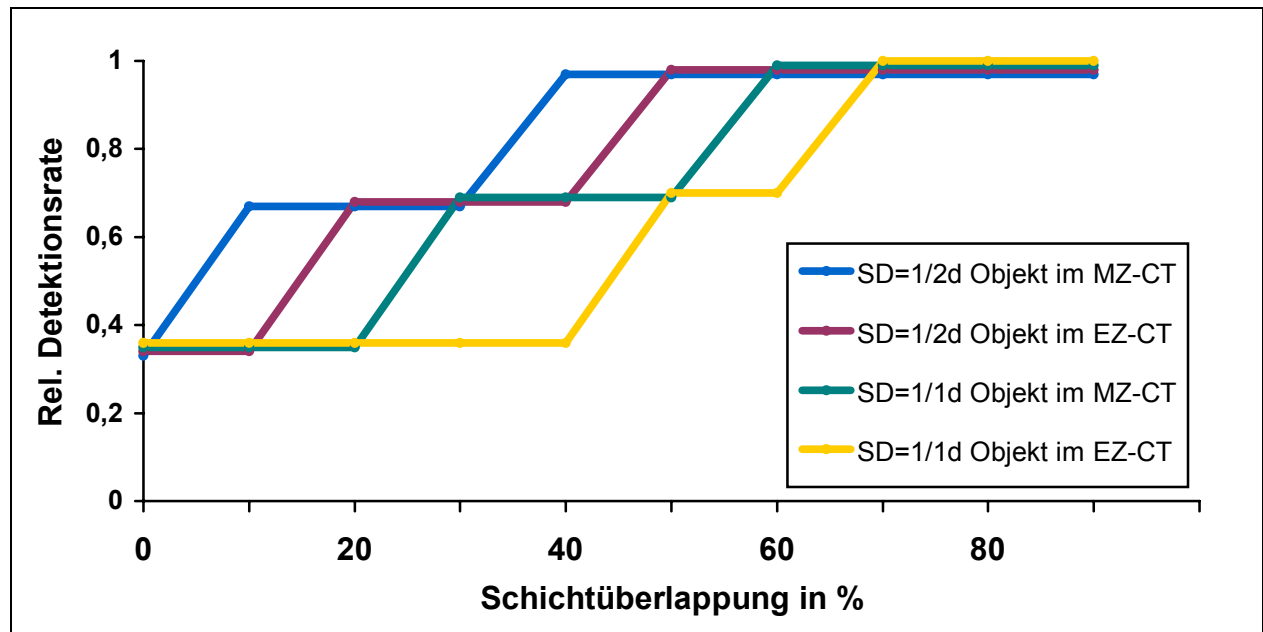


Abb. 15: Detektionsrate von Niedrigkontrastobjekten in Abhängigkeit von der prozentualen Schichtüberlappung bei einem Einzeilen- (EZ-CT) und Mehrzeilendetektor (MZ-CT) Spiral-CT bei einer Schichtdicke, die dem gesamten (1/1 d) oder halben Durchmesser $\frac{1}{2} d$ des Objektes entspricht.

Einfluß des Röhrenstroms

Erwartungsgemäß kam es zu einem Abfall des C/N bei Reduktion des Röhrenstromes. Bereits bei einem Röhrenstrom von 220 mA konnten nicht mehr alle Niedrigkontrastobjekte detektiert werden. Tendenziell ergab sich der gleiche Abfall des C/N bei Hochkontrastobjekten. Hier konnte jedoch der Röhrenstrom auf Werte unter 200 mA reduziert werden, um noch sämtliche Niedrigkontraststrukturen zu identifizieren (Abb. 15).

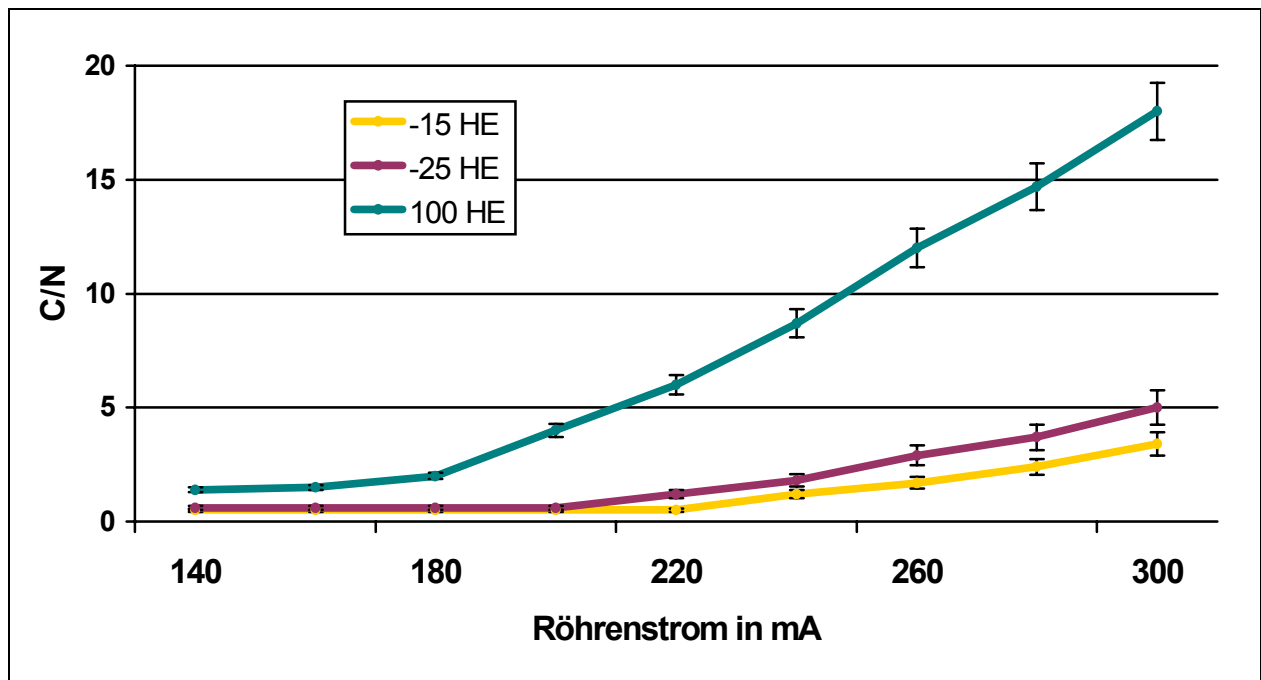


Abb. 16: Kontrast-zu-Rausch Verhältnisse (C/N) von Objekten mit unterschiedlichen Hintergrundkontrasten (| 15, 25, 100 HE |) in Abhängigkeit vom Röhrenstrom bei einer konstanten Schichtdicke von 7 mm.

Mehrzeilen-Spiral-CT

Einfluß der Schichtdicke und des Tischvorschubs

Beim Vergleich der Mehrzeilen-Spiral-CT mit der Einzeilen-Spiral-CT ergaben sich bei ähnlichen Schichtdicken vergleichbare Detektionsraten unter Berücksichtigung eines identischen Pitchfaktors von 0,75 bzw. 1,5. Bei der Einzeilen-Spiral-CT konnten die Läsionen mit einer maximalen Schichtdicke von 7 mm und bei der Mehrzeilen-Spiral-CT mit einer maximalen Schichtdicke von 7,5 mm erkannt werden. Schichtdicken >8 mm sowie <2 mm waren zur Detektion von Niedrigkontrastobjekten nicht geeignet. Der höchste Detektionsscore wurde mit Schichtdicken von 3,75 bzw. 5 erzielt (Abb. 16). In Abhängigkeit vom gewählten Pitchfaktor konnten mit diesen Schichtdicken unterschiedliche Tischvorschübe pro Röhrenrotation erreicht werden. Hierbei wurde ein deutlicher Vorteil zugunsten der Mehrzeilen-Spiral-CT erkannt werden. Der Tischvorschub konnte bis maximal 22,5 mm pro Röhrenrotation bei gleichzeitiger Detektion der Niedrigkontrastobjekte erhöht werden. Der maximale Tischvorschub für die Einzeilen-Spiral-CT unter Beibehaltung der Detektionsrate lag bei 7,5 mm pro Röhrenrotation (Abb. 17).

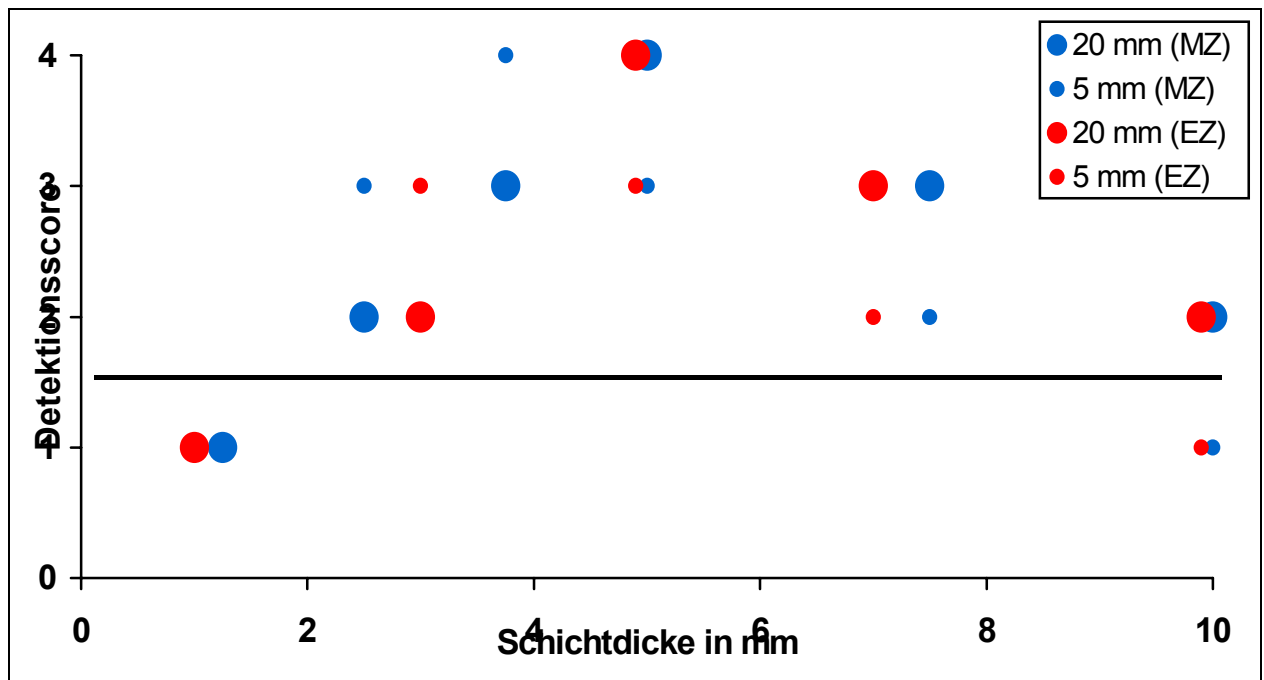


Abb. 17: Vergleich der Detektionsscores (1-4) von Niedrigkontrastobjekten verschiedener Größe (5 und 20 mm) in Abhängigkeit von der Schichtdicke bei einer Einzelnen-(EZ) und einer Mehrzeilen-Spiral-CT (MZ) bei einem Pitch von 0,75. Objekte oberhalb des horizontalen schwarzen Balkens wurden detektiert.

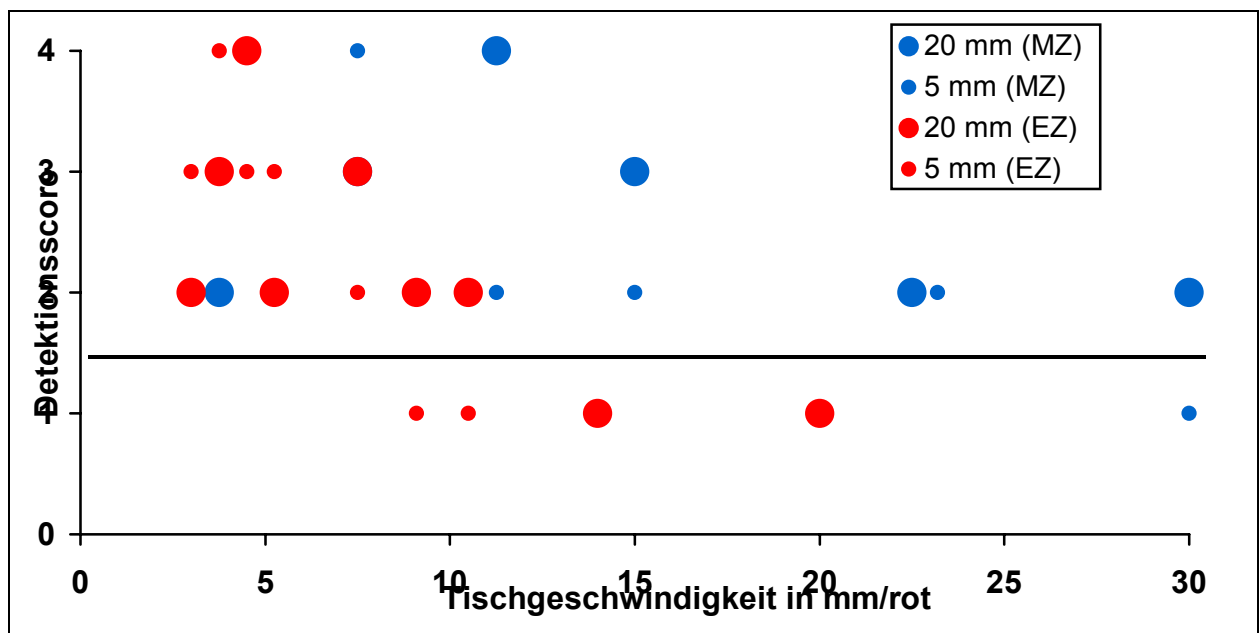


Abb. 18: Vergleich der Detektionsscores (1-4) von Niedrigkontrastobjekten verschiedener Größe (5 und 20 mm) in Abhängigkeit von der Tischgeschwindigkeit in mm/Röhrenrotation bei einer Einzeilen-(EZ) und einer Mehrzeilen-Spiral-CT (MZ). Objekte oberhalb des horizontalen schwarzen Balkens wurden detektiert.

Einfluß des Rekonstruktionsintervalles

Es kam durch eine zunehmende retrospektiv berechnete Schichtüberlappung zu einer Verbesserung der Objekterkennbarkeit, jedoch in geringerem Ausmaß, als bei der Einzeilen-Spiral-CT. Bei einer Schichtdicke, die der Hälfte des Objektdurchmessers entsprach, genügte hier eine Schichtüberlappung von 10 %, wohingegen für Schichtdicken, die dem Objektdurchmesser entsprachen, Schichtüberlappungen von 60% eine Verbesserung der Detailerkennbarkeit ermöglichten. Eine weitere Vergrößerung der Schichtüberlappung erbrachte keine Vorteile (siehe auch Abb. 14).

Strahlenexposition

Die unten gezeigten Ergebnisse beziehen sich auf eine Untersuchungsphase der Leber. Daraus folgt die entscheidende Bedeutung der Anzahl der Untersuchungsphasen als wichtigste Determinante einer Strahlenexpositionsreduktion. Die ermittelten Dosen wurden erwartungsgemäß durch Erhöhung des Pitchfaktors deutlich verringert (Tabelle 7).

Tabelle 7: Darstellung der effektiven Dosiswerte nach Definition der IRCP 26 und 60 sowie von Organdosen. Alle Werte wurden in mSv angegeben.

| | Pitchfaktor 1 | Pitchfaktor 1,5 | Pitchfaktor 2 |
|--------------------------|---------------|-----------------|---------------|
| H _E (IRCP 26) | 9,3 | 6,3 | 4,8 |
| E (IRCP 60) | 7,1 | 4,9 | 3,7 |
| Organdosis (Haut) | 5,0 | 3,4 | 2,6 |
| Organdosis (Leber) | 26,2 | 17,7 | 13,5 |
| Gonadendosis | <0,1 | <0,1 | <0,1 |

Reduktion der Strahlenexposition

Anatomisch adaptierter Röhrenstrom

Durch die Anwendung des anatomisch angepaßten Röhrenstromes konnte dieser von 280 mA auf durchschnittlich 255 mA reduziert werden. Dieses entsprach einer mittleren Reduktion von 8,9 %. Es zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der untersuchten Körperregion. Während bei der Untersuchung des Beckens eine Reduktion von durchschnittlich 13,2 % (8,2 – 20,4 %) erreicht wurde, konnten bei einer Abdomenuntersuchung nur eine durchschnittliche Reduktion von 8,4 % (0 – 12,9 %) erzielt werden (Abb. 18). Die Auswertung der absoluten Standardabweichung sowie des Variationskoeffizienten der ermittelten Dichtewerte von Raumluft, Muskulatur, Fettgewebe und Leberparenchym erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden untersuchten Gruppen (Tab. 8). Bei der qualitativen Beurteilung der Bildgüte hielten die drei Auswerter alle 200 vorgelegten CT's für diagnostisch verwendbar. Der Bewertungsscore unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

Es ergab sich bei einer lückenlosen Untersuchung des Thorax-Abdomens und Beckens ohne Röhrenstrommodulation mit einer Schichtdicke von 10 mm eine Gonadendosis von 245 μ Sv. Mit Röhrenstrommodulation wurde bei gleicher Untersuchungstechnik nur eine Gonadendosis von 216 μ Sv gemessen. Auch unter Berücksichtigung der zusätzlichen Übersichtstopogramme ergab sich damit eine Reduktion der Gonadendosis von ca. 10 %. In der multiplen Regressionsanalyse konnte die Untersuchungsregion als einziger statistisch signifikant korrelierender Parameter ($r = 0,78$) für eine Röhrenstromreduktion herausgearbeitet werden. Die anderen untersuchten Parameter einschließlich des Körpergewichtes des Patienten wiesen keine statistisch signifikante Korrelation mit der Röhrenstromreduktion auf.

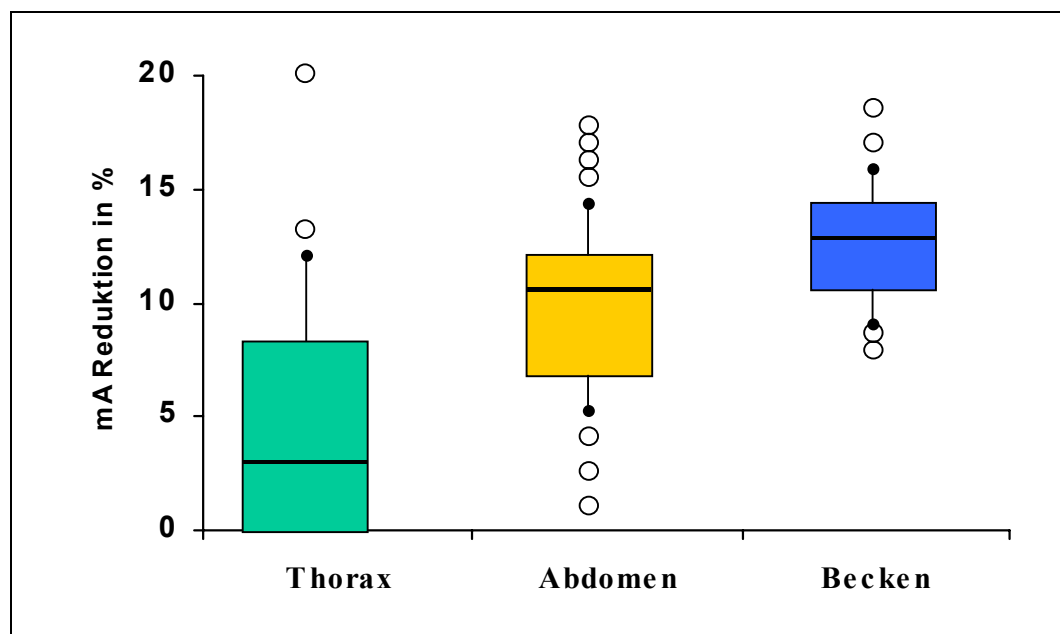


Abb. 19: Anatomische Abhängigkeit der prozentualen effektiven Röhrenstromreduktion in einer Boxplotdarstellung: Höhe der Box zeigt die 25. und 75. Perzentile mit dem Median als horizontale Linie. Dokumentation der 5. und 95. Perzentile durch Ausdehnung der Fehlerbalken und Abbildung der Ausreißer mittels Kreisen.

Tabelle 8: Quantitative Bildqualitätsbestimmung durch den Vergleich der durchschnittlichen absoluten Standardabweichung und des Variationskoeffizienten definierter Leitstrukturen bei Untersuchungen mit konstantem und adaptierten Röhrenstrom

| | absolute Standardabweichung | | Variationskoeffizient in HE | |
|----------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | konst. mA | adpatierte mA | konstante mA | adpatierte mA |
| Raumluft | 6,1 | 6,7 | 0,6 | 0,7 |
| Muskulatur | 9,4 | 9,6 | 27,7 | 27,7 |
| Fettgewebe | 8,4 | 8,4 | 7,4 | 7,5 |
| Leberparenchym | 8,3 | 9,0 | 19,6 | 21,3 |

Optimierung der Kontrastmittelgabe

Injektionsgeschwindigkeit

Das durchschnittliche Leberenhancement stieg signifikant ($p < 0,05$) von $21 \pm 5,6$ HE während der frühen Phase der Gruppe 1 (Flow von 2 ml/s) auf $30,7 \pm 3,7$ HE während der späten Phase der Gruppe 1. Ein weiterer signifikanter Anstieg wurde bei den Patienten in den Gruppen 2 (Flow von 4 und 2 ml/s) und 3 (Flow von 4 ml/s) mit einem Leberenhancement von $38,9 \pm 5,9$ bzw. $48,5 \pm 5,4$ HE gemessen. Das mittlere Enhancement der V. portae wies ebenfalls in den Gruppen 2 und 3 die höchsten Werte von $116 \pm 11,3$ bzw. $118 \pm 10,2$ HE auf. Die Werte beider Gruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,05$) größer als während der frühen ($63 \pm 12,5$ HE) bzw. späten Phase ($78 \pm 10,6$ HE) der Gruppe 1 mit dem niedrigen Injektionsfluß von 2 ml/s. Mit einem Injektionsfluß von 2 ml/s konnte das maximale Enhancement erst nach ca. 70 s erreicht werden, wohingegen mit einem biphasischen Injektionsmodus (4 + 2 ml/s) das größte Enhancement bereits nach ca. 60 s erzielt wurde. Durch einen schnelleren monophasischen Injektionsfluß von 4 ml/s konnte der Kontrastierungsgipfel schon durchschnittlich ca. 50 Sekunden nach Beginn der KM-Injektion erwartet werden (Abbildung 19). Bezüglich der wichtigen homogenen Kontrastierung des Leberparenchyms zur gleichartigen Beurteilung sämtlicher Leberabschnitte erwies sich ebenfalls der schnelle Injektionsfluß von 4 ml/s den anderen Injektionsmodi als überlegen. Während 84% aller untersuchten Leberschichten ein Enhancement von mindestens 30 HE aufwiesen, waren es beim biphasischen Injektionsprotokoll nur 64% und bei dem langsamen Injektionsfluß von 2 ml/s sogar nur 47% aller CT-Schichten der Leber, die zumindest diesen Schwellenwert erreichten (Abbildung 20).

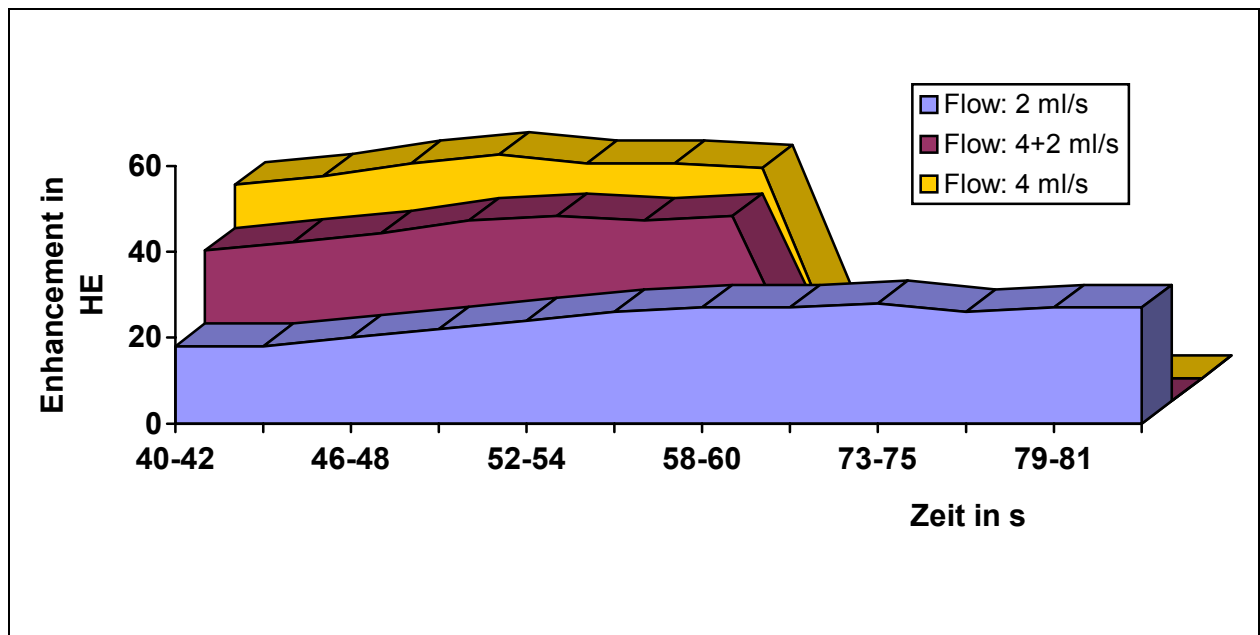


Abb. 20: Durchschnittliches Leberenhancement während der PVP abhängig vom Injektionsfluß im zeitlichen Verlauf.

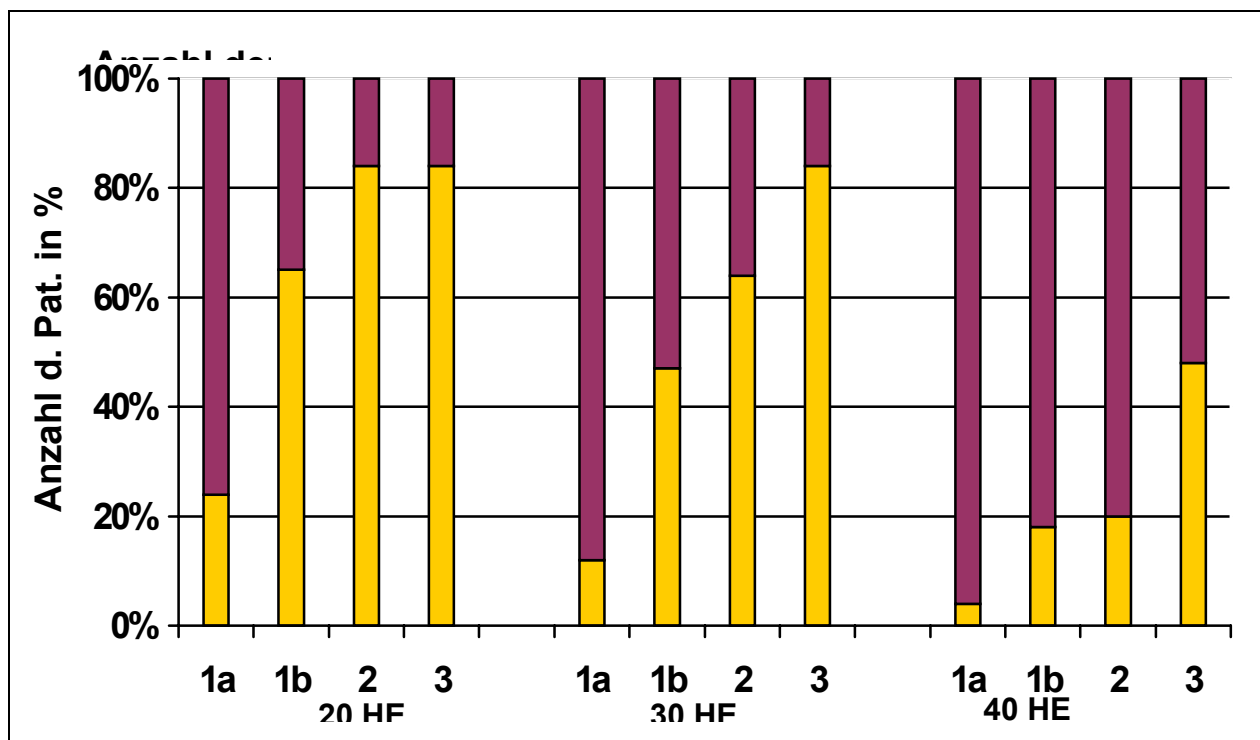


Abb. 21: Darstellung der prozentualen Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen (Gruppe 1= Flow von 2 ml/s, a= Delay von 40 s, b= Delay von 70 s;

Gruppe 2= Flow von 4 ml/s und 2 ml/s; Gruppe 3= Flow von 4 ml/s) mit einem Mindestenhancement von 20, 30 oder 40 HE auf sämtlichen CT-Schichten.

Kontrastmittelkonzentration

In allen vier Gruppen mit unterschiedlichen KM-Konzentrationen wiesen sämtliche Verlaufskurven des Leberenhancements in der ersten Hälfte einen leicht ansteigenden und in der zweiten Hälfte einen diskret abfallenden Charakter auf. Im Beobachtungszeitraum zeigten sich nur flache Extremalkurven mit annähernd gleicher Lage des Maximums auf der Zeitachse (Abb. 21). Die CT-Untersuchungen fanden damit innerhalb der gewünschten Plateauphase des KM-Dichteanstieges statt. Statistisch relevante Unterschiede im Kurvenverlauf der unterschiedlichen KM-Konzentrationen lagen nicht vor. Dies deutet auf die gleichmäßig optimierte individuelle Anpassung des CT-Startzeitpunktes nach KM-Applikation durch das Bolustracking Verfahren hin. Unter statistischen Gesichtspunkten waren keine Unterschiede des mittleren Leberenhancements zwischen den verwendeten KM-Konzentrationen hinsichtlich eines geforderten minimalen Abweichens von 5 HE feststellbar (Tab. 9). Die jeweiligen Zeiten nach Beginn der KM-Applikation bis zum Erreichen des Kontrastierungsmaximums unterschieden sich hingegen signifikant ($p < 0,05$) bei den einzelnen Untersuchungsgruppen. Die Betrachtung der mittleren Zeitabstände nach Beendigung der KM-Gabe bis zum Kontrastierungsmaximum ergab jedoch keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen KM-Konzentrationen. Sie lagen bei durchschnittlich 25 s (Abb. 22).

Auch die berechneten Werte der Area-under-the-curve (AUC) als Zeichen der homogenen Leberkontrastierung, die mit den verschiedenen KM-Konzentrationen erreicht wurden unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,85$) voneinander (Abb. 23). Das Kriterium einer konstanten Leberkontrastierung während der gesamten Untersuchungsdauer zeigte ebenfalls nur marginale Unterschiede zwischen den verschiedenen KM-Konzentrationen. Mit einer Iomeprolkonzentration von 250 bzw. 300 mg/ml erreichten jeweils 13/15 Patienten (86,7%) den Schwellenwert von 35 HE auf allen akquirierten Schichten. Dieses gelang in 15/15 Fällen (100%) mit einer Konzentration von 350 mg/ml sowie bei 14/15 Untersuchungen (93,3%) mit der höchsten verwendeten Konzentration des Kontrastmittels von 400 mg/ml.

Tabelle 9: Darstellung der Resultate des durchschnittlichen Leberdichteanstieges von insgesamt 60 untersuchten Patienten nach Applikation unterschiedlicher KM-Konzentrationen bei identischer Gesamtjodmenge

| | Patienten- anzahl | Mittelwert in HE | SD in HE | Minimum in HE | Maximum in HE | 90%-Konfi- denzbereich |
|--------------|----------------------|---------------------|-------------|------------------|------------------|---------------------------|
| Gesamt | 60 | 63,8 | 16,1 | 31,7 | 94,4 | |
| Iomeprol 250 | 15 | 62,3 | 16,9 | 31,7 | 93,9 | 53,2 – 71,4 |
| Iomeprol 300 | 15 | 67,1 | 17,6 | 37,5 | 94,4 | 57,6 – 76,6 |
| Iomeprol 350 | 15 | 62,5 | 16,0 | 39,1 | 91,0 | 53,5 – 71,5 |
| Iomeprol 400 | 15 | 62,9 | 14,9 | 42,3 | 87,5 | 54,1 – 70,8 |

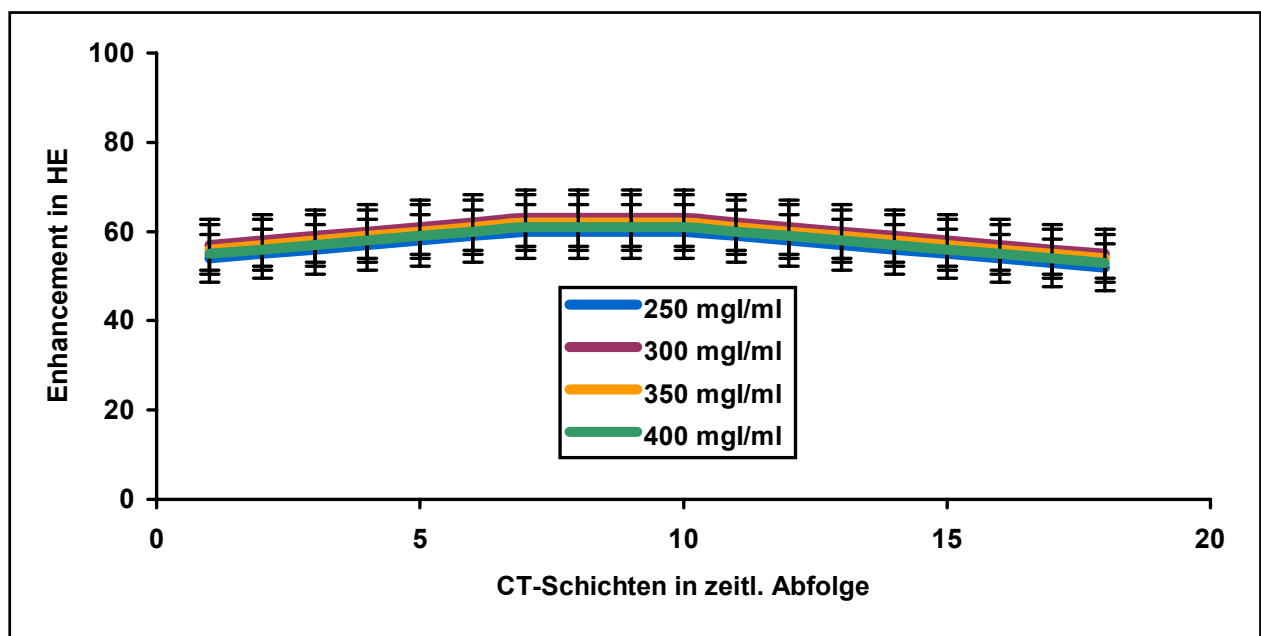


Abb. 22: Durchschnittliches Dichte-Zeit Verhalten der Leberkontrastierung während der bolusgetriggerten CT-Untersuchungen in den Gruppen mit ansteigenden KM-Konzentrationen. Darstellung des durchschnittlichen Enhancements der CT-Schichten in ihrer zeitlichen Abfolge.

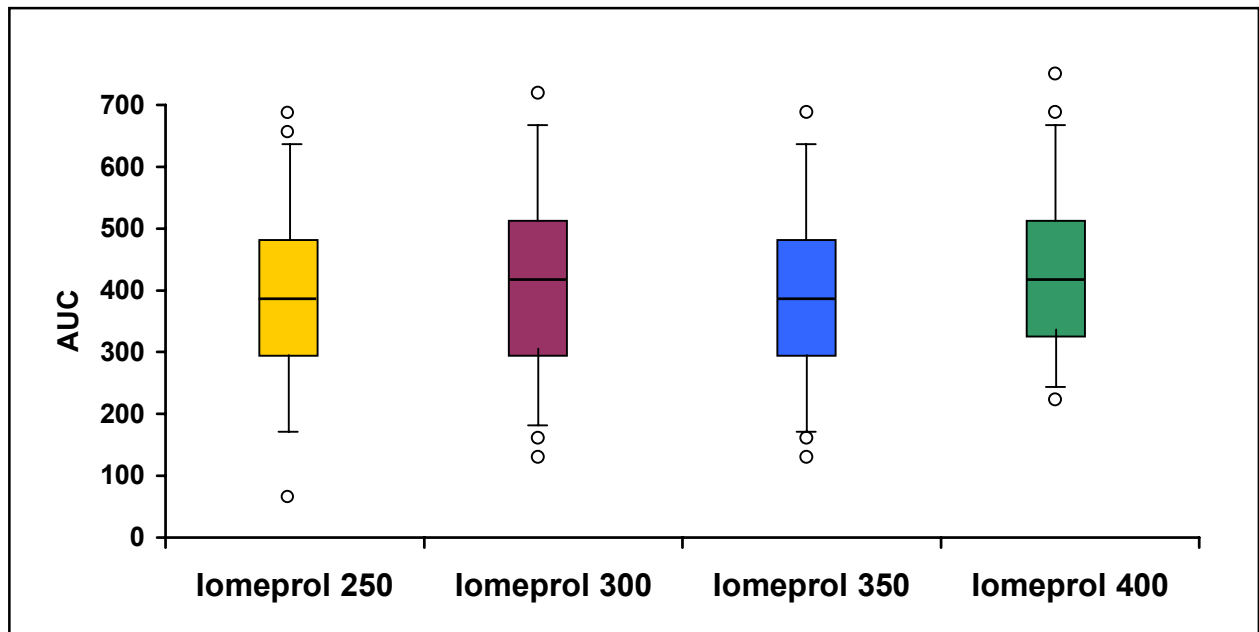


Abb. 23: Boxplotdarstellung der AUC-Werte des Leberenhancements für die unterschiedlichen KM-Konzentrationen. Höhe der Box zeigt die 25. und 75. Perzentile mit dem Median als horizontale Linie. Dokumentation der 5. und 95. Perzentile durch Ausdehnung der Fehlerbalken und Abbildung der Ausreißer mittels Kreisen.

Kontrastmitteltyp (monomer/dimer)

Es traten nach KM-Applikation nur typische harmlose Begleiterscheinungen auf, die keine Therapie erforderlich machten. Die Symptome waren ein kurzzeitiges Wärmegefühl während und kurz nach KM-Injektion (n = 11 bei lotrolan und n = 16 bei loversol).

Mit einem durchschnittlich erreichten Leberenhancement von $49,0 \pm 9,3$ HE (25-75 HE) gegenüber $43,7 \pm 12,3$ HE (20-75 HE) wurden nach Gabe von Iohexol signifikant höhere Dichtewerte ermittelt als nach Applikation von Iotrolan ($p = 0,03$). Das durch die Bolus-Triggerung für die PVP ermittelte Delay war nach Iotrolan-Injektion mit durchschnittlich $48,9 \pm 9,9$ s länger als nach Iohexolgabe mit einer mittleren Verzögerung von $45 \pm 7,5$ s. Dieser Unterschied erwies sich jedoch statistisch als nicht signifikant ($p = 0,13$). Eine

breite Streuung des individuell bestimmten Delays fiel in beiden Gruppen auf (30-80 s mit dem Iotrolan und 25-75 s mit dem Iohexol).

Bestimmung der Kontrastmitteltransitzeiten

Messungen am Kreislaufmodell

Beim Vergleich der 3 unterschiedlichen Typen des RKM zeigten sich sehr ähnliche Bolusgeometrien. Es fiel die leichte zeitliche Verschiebung der drei Dichtezeitkurven auf, wobei das ionische RKM die früheste Erscheinungs- (EZ) und Gipfelzeit (GZ) aufwies, wohingegen das nicht-ionisch dimere RKM die späteste EZ und GZ zeigte. Der Unterschied betrug jeweils ca. 5 s. Hinsichtlich des erreichten Kontrastierungsmaximums unterschieden sich jedoch alle drei RKM-Typen nicht signifikant voneinander (Abb. 24). Beim Vergleich der verschiedenen Konzentrationen des Iopromids fiel kein wesentlicher Unterschied zwischen den Konzentrationen von 240 mg J/ml und 300 mg J/ml auf. Die Konzentration von 370 mg J/ml des Iopromids mit der höchsten Viskosität wies jedoch eine um ca. 4 s verzögerte EZ auf. Kein Unterschied konnte auch bei den Dichtemaxima der drei RKM-Konzentrationen festgestellt werden (Abb. 25).

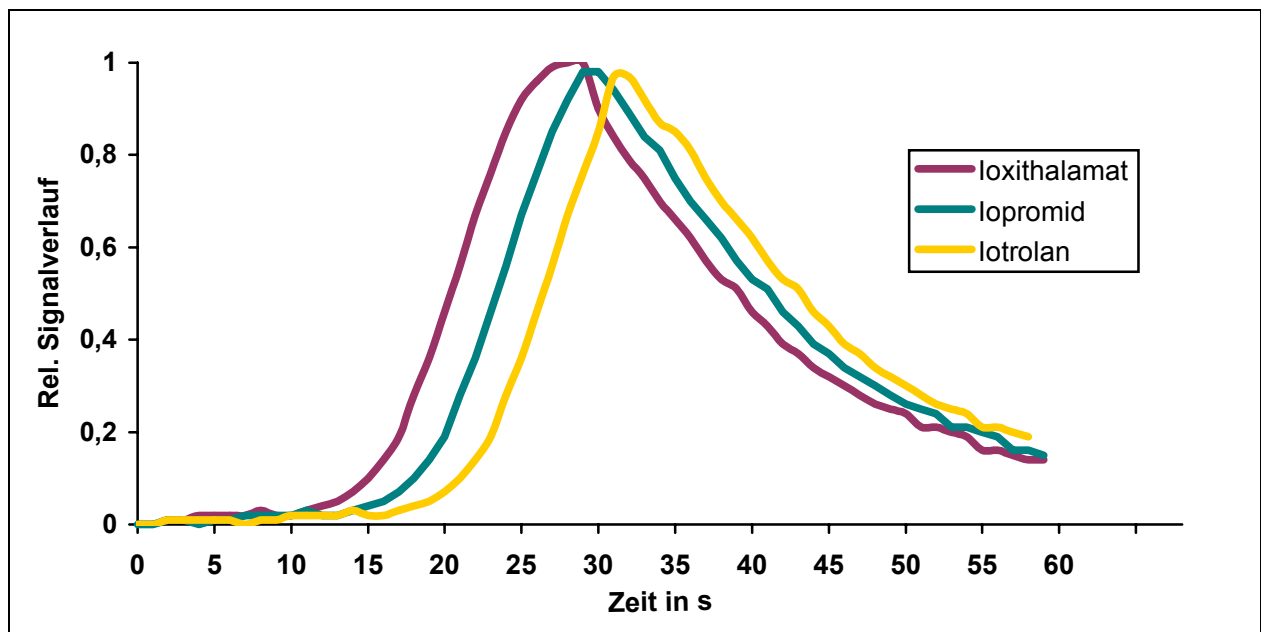


Abb. 24: Relativer zeitlicher Signalverlauf von 3 verschiedenen RKM im Kreislaufmodell bei identischen Injektionsparametern. Ioxithalamat (ionisch

monomeres RKM); Iopromid (nicht-ionisch monomeres RKM); Iotrolan (nicht-ionisch dimeres RKM).

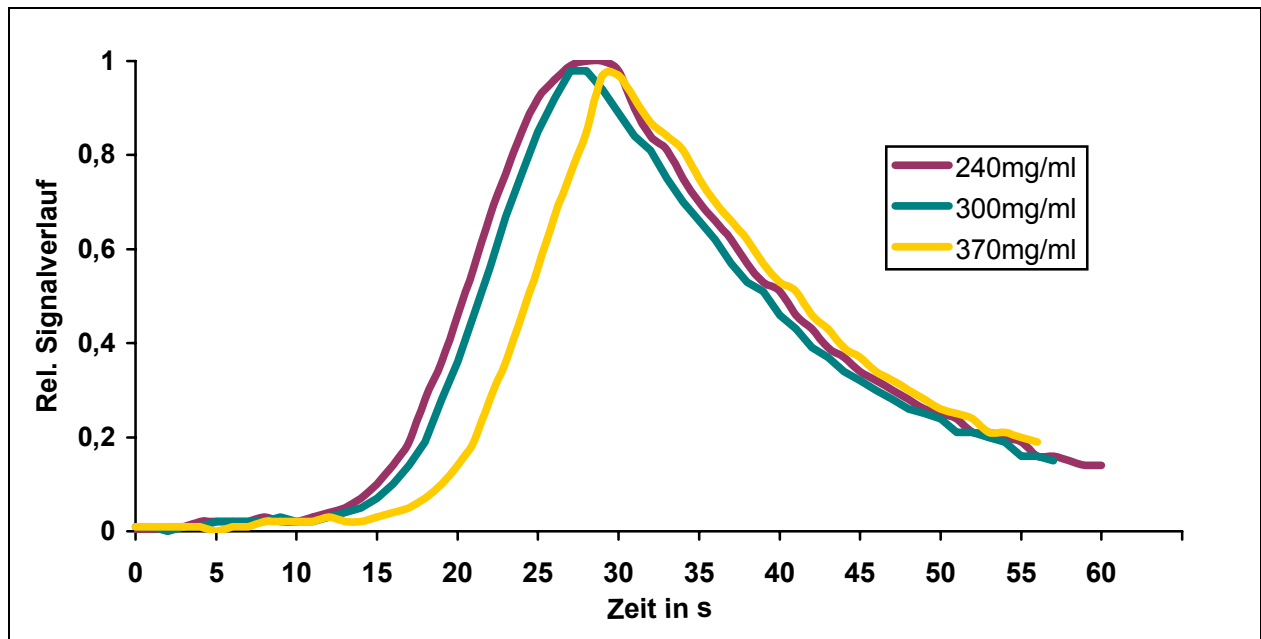


Abb. 25: Relativer zeitlicher Signalverlauf von 3 verschiedenen Konzentrationen (240, 300 und 370 mg J/ml) des Iopromids im Kreislaufmodell bei identischen Injektionsparametern.

Beim Bolusgeometrie-Vergleich des RKM mit einem Farbstoff und dem USKM zeigte sich bei allen drei Substanzen gleichartig die Abhängigkeit der EZ und GZ vom angewendeten Injektionsfluß und -volumen. Durch Erhöhung des Injektionsflusses kommt es kontinuierlich zu einer Verkürzung der EZ und GZ und zu einer Vergrößerung des Dichtemaximums. Das verwendete Injektionsvolumen hingegen zeigt keinen Einfluß auf die EZ der Substanzen, führt jedoch zu einer deutlichen Reduktion des maximal erfaßbaren Signals mit daraus resultierender kürzerer GZ (Abb. 26). Der anschließende direkte Vergleich der drei Substanztypen hinsichtlich der für die Transitzeitbestimmung wichtigen EZ erbrachte weitestgehend gleiche Ergebnisse für die Messungen mit dem RKM und dem Farbstoff. Bei der Messung des USKM fiel eine im Schnitt 5,3 s kürzere EZ und GZ auf.

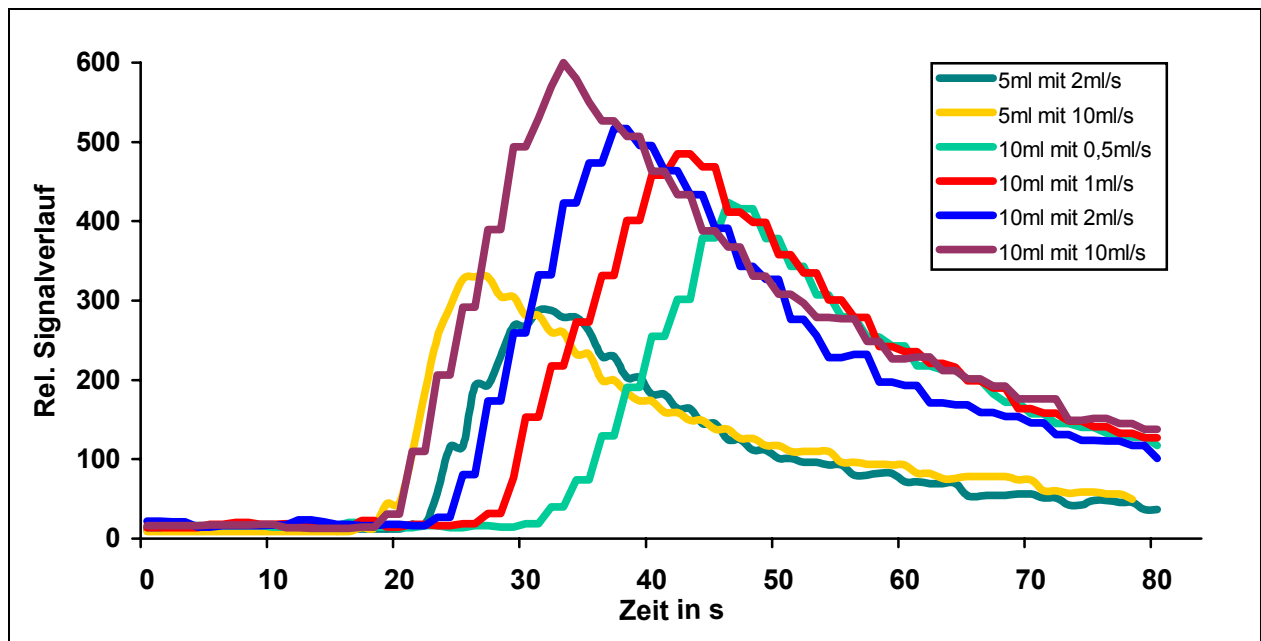


Abb. 26: Relativer zeitlicher Signalverlauf am Beispiel des USKM in Abhängigkeit vom applizierten Volumen (5 und 10 ml) und Injektionsgeschwindigkeit (0,5-10 ml/s) in einem Kreislaufmodell.

Messungen am Patienten

Messung eines Ultraschallkontrastmittels

Bei den untersuchten 25 Patienten konnte sowohl die Transitzeitmessung des RKM als auch des USKM erfolgreich durchgeführt werden. Es fielen zum Teil deutliche Abweichungen der Meßergebnisse zwischen beiden Verfahren auf. Der ermittelte Korrelationskoeffizient betrug $r = 0,40$ mit einem diesbezüglichen Signifikanzniveau von $p < 0,04$. Hierbei ergaben sich Meßwerte von 17 – 40 s mit einem Mittelwert von 24,1 s und einem 95 % Konfidenzintervall von 21,1 bis 27,1 s für die Bestimmung des USKM. Der Bereich für die Messungen des RKM lag zwischen 16 und 36 s, einem Mittelwert von 23,8 s und einem 95 % Konfidenzintervall von 21,8 und 25,8 s (Abb. 27).

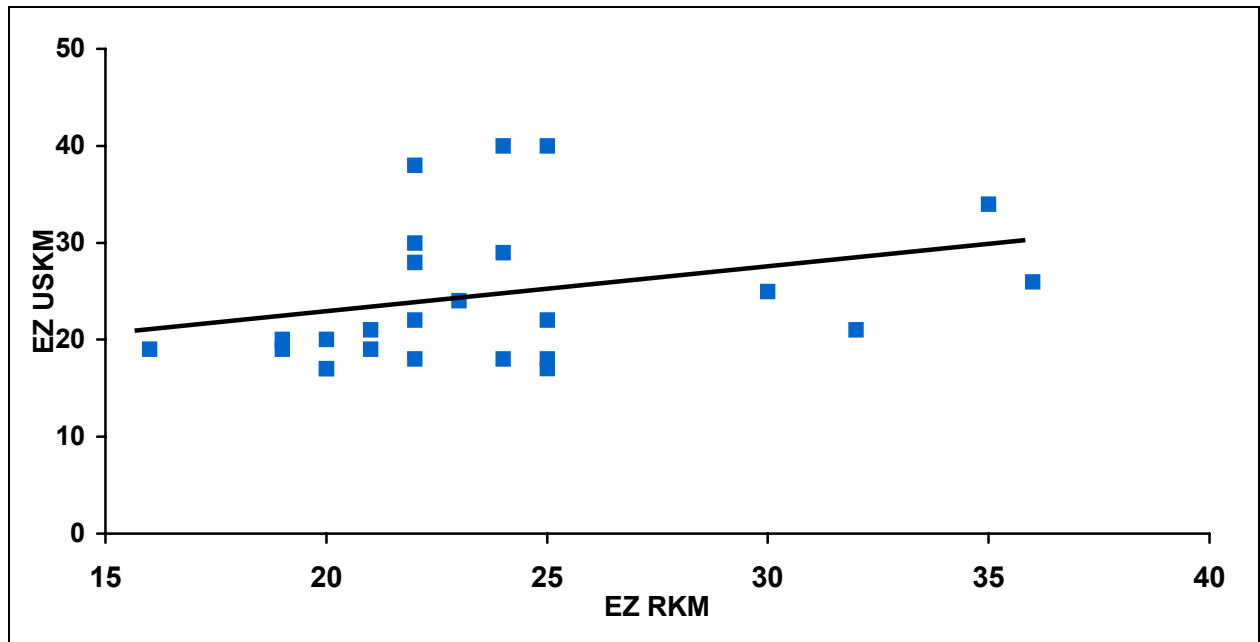


Abb. 27: Korrelation des bei 25 Patienten kalkulierten CT-Startdelays für die PVP anhand von Messungen des USKM und einem semiautomatischen Bolustracking nach Gabe von RKM. Darstellung der resultierenden Ausgleichsgraden.

Entwicklung eines Bolustracking-Verfahrens

Bei allen 30 Patienten der Gruppe 2 konnte das Softwareprogramm zur semiautomatischen Triggerung des CT-Scanbeginns problemlos angewendet werden. In dieser initialen Prototypversion des Bolustrackings lag ein dem Programm immanenter Verzug zwischen der tatsächlichen Messung des KM-Anstieges und dem Start des diagnostischen CT-Scans vor. Diese Verzögerung (t_{delay}) setzte sich aus verschiedenen Komponenten zusammen: der Scanzeit (t_{scan}), der Berechnung des Monitorbildes (t_{rekon}), der Reaktionszeit des Untersuchers zur Betätigung des Startknopfes nach Erreichen des vordefinierten Schwellenwertes der Kontrastierung (t_{reak}) sowie der Zeit zur automatischen Bewegung des Untersuchungstisches (t_{tisch}) zur Startposition für das diagnostische Spiral-CT.

$$T_{\text{delay}} = t_{\text{scan}} + t_{\text{rekon}} + t_{\text{reak}} + t_{\text{tisch}}$$

(Gleichung 5)

Dabei betrugen t_{scan} und t_{rekon} in allen Fällen 0,6 bzw. 3,4 s. Dieses ergab eine konstante Verzögerung von 4 s zuzüglich der variablen t_{reak} von 1-3 s und der t_{tisch} von 3-4 s. Das dadurch zusammengesetzte t_{delay} lag somit zwischen 8-11 s und der Mittelwert bei 8,3 s.

Die ermittelten EZ in der Aorta abdominalis und der V. portae sowie das Enhancement des Leberparenchyms über 20 HE variierten zum Teil erheblich bei den untersuchten Patienten. Sie lagen zwischen 10-24 s (Median: 10 s) für die Aorta abdominalis, zwischen 14-33 s (Median: 19 s) für die V. portae und in einem Bereich von 24-46 s (Median: 33 s) für das Erreichen eines Schwellenwertes von 20 HE Kontrastanstieg des Leberparenchyms. Daraus ergab sich der diagnostische Start des Spiral-CT der Leber zwischen 34-56 s (Median: 43 s) bei einem Injektionsflow von 4 ml/s.

Das durchschnittliche Leberenhancement der Patienten in Gruppe 2 mit dem Bolustracking ($55,1 \pm 6,9$ HE) war signifikant ($p < 0,05$) höher als bei den Patienten in Gruppe 1 mit fixem Scandelay ($48,4 \pm 12,1$ HE). Während alle 30 (100%) Patienten der Gruppe 2 ein durchschnittliches Leberenhancement von > 40 HE aufwiesen, erreichten nur 26/30 (86,7%) Patienten in Gruppe 1 einen durchschnittlichen Schwellenwert von 30 HE und sogar nur 21/30 (70%) Patienten ein Schwellenwert von 40 HE. Noch eindrucksvoller war die Überlegenheit des Leberdichteanstiegs zugunsten der Patienten in Gruppe 2, wenn man das jeweils minimale Enhancement einer Untersuchung betrachtet. Hier zeigte sich ein hoch signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abb. 28).

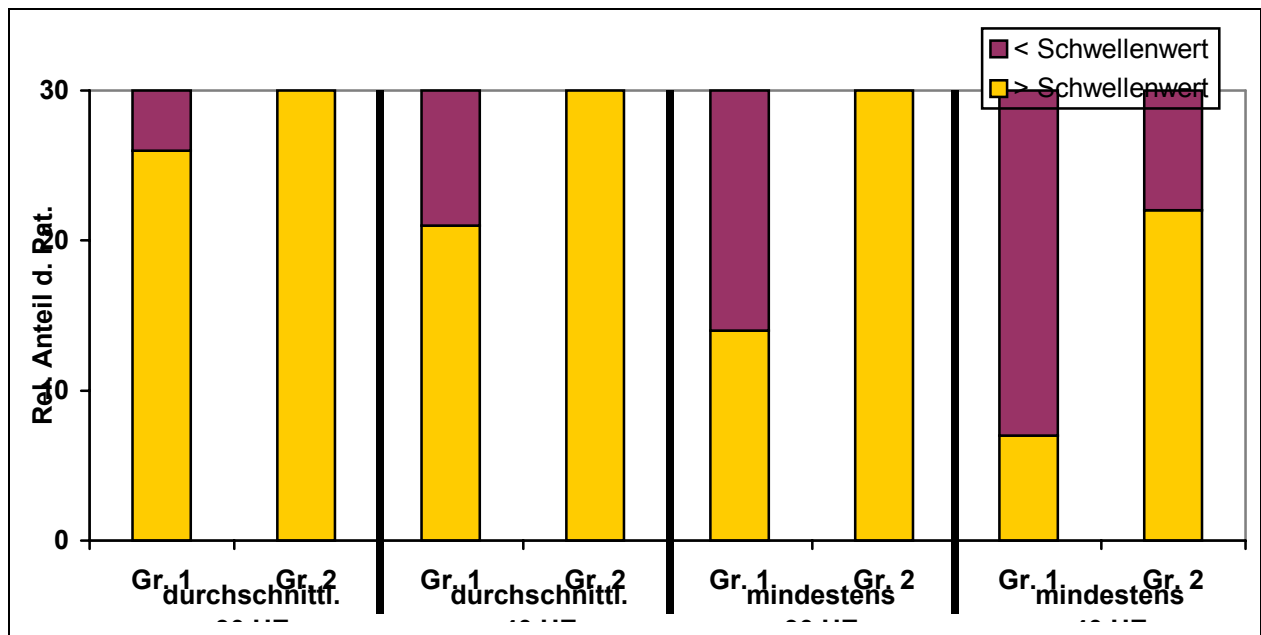


Abb. 28: Relativer Anteil der Patienten, die ein durchschnittliches oder minimales Leberenhancement von 30 bzw. 40 HE in der PVP erreichten. Vergleich zwischen Untersuchungen ohne (Gr. 1) bzw. mit Bolustracking (Gr. 2).

Bedeutung des Bolustrackings

Die Untersuchung der Leber erfolgte in allen Fällen ohne technische Schwierigkeiten. Die CT-Scans für die AP dauerten 11 – 16 s und für die PVP 13 – 20 s. Die Start- und Endzeitpunkte für die AP differierten erheblich zwischen den Patienten (Abb. 29). Die AP begann 15 – 34 s nach Beginn der KM-Injektion mit einem Mittelwert von 21 s. Das Ende der AP wurde nach 25 – 47 s nach KM-Injektionsbeginn, durchschnittlich bei 32,4 s, registriert. Sie dauerte damit zwischen 7 und 19 s. Im Mittel betrug sie nach Applikation von 100 ml RKM 11,6 s und verlängerte sich nach Gabe von 120 bzw. 150 ml Iopromid auf 12,8 bzw. 12,7 s. Das korrekte Timing für die AP konnte bei den Untersuchungen ohne Bolustracking durch eine Erhöhung des injizierten KM-Volumens verbessert werden. Den größten Einfluß auf das korrekte Timing der AP hatte jedoch das Bolustracking. Eine Erhöhung des KM-Volumens von 100 auf 120 ml erbrachte eine Verbesserung, während eine weitere Volumenerhöhung auf 150 ml diesbezüglich keinen Vorteil zeigte (Abb. 30).

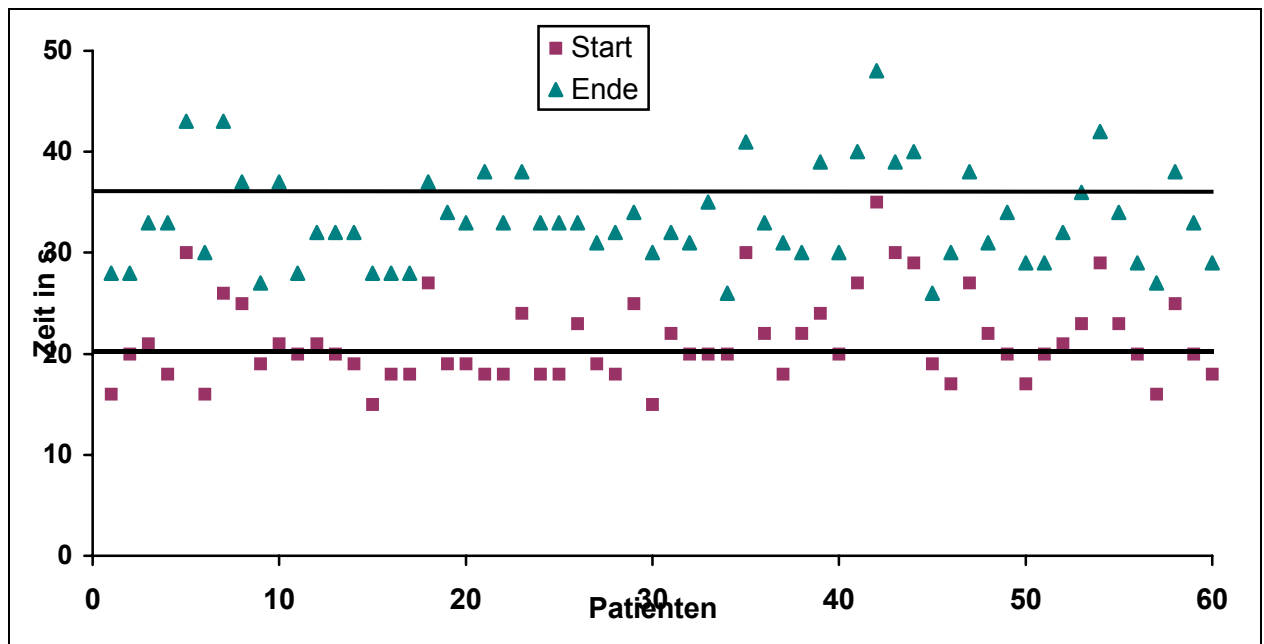


Abb. 29: Start- und Endzeitpunkte der AP bei 60 Patienten nach Applikation von 120 und 150 ml Iopromid. Horizontale Balken als vergleichendes Zeitfenster bei einem üblichen festen Startdelay. Dokumentation der Abweichungen von diesem Zeitfenster bei den nach einem Bolustracking untersuchten Patienten.

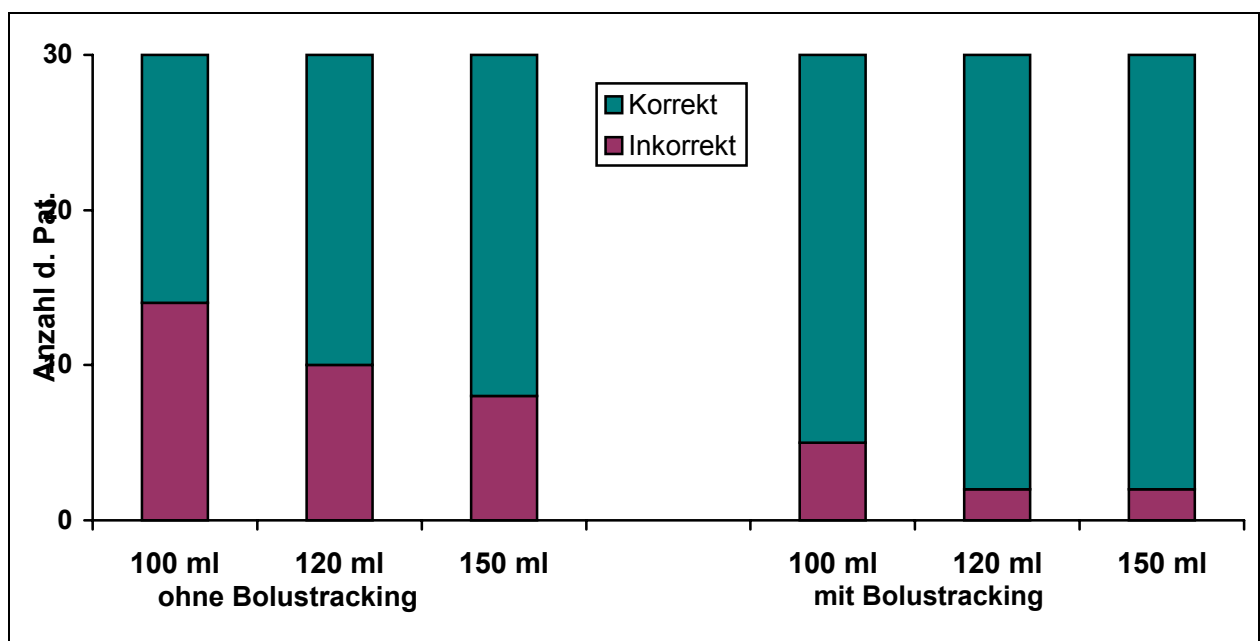


Abb. 30: Relation von jeweils 30 Patienten mit einem korrekten Timing der AP in Abhängigkeit vom KM-Volumen und von der Durchführung des semiautomatischen Bolustrackings.

Das durchschnittliche Enhancement des Leberparenchyms während der PVP konnte durch eine Erhöhung des KM-Volumens kontinuierlich von $46,3 \pm 14,4$ HE (100 ml Iopromid) auf $52,7 \pm 16,1$ HE (120 ml Iopromid) bis zu $59,8 \pm 15,2$ HE (150 ml Iopromid) bei den Untersuchungsgruppen ohne Bolustracking gesteigert werden. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Auch bei den Protokollen mit Bolustracking zeigte sich der stetige KM-Anstieg im Leberparenchym während der PVP. Es wurden durchschnittlich $53,9 \pm 7,8$ HE (100 ml Iopromid), $63,6 \pm 8,5$ HE (120 ml Iopromid) und $69,2 \pm 8,0$ HE (150 ml Iopromid) berechnet. Dabei zeigte sich korrespondierend zu den Ergebnissen des Timings der AP eine entscheidende Bedeutung für eine Verbesserung der Leberkontrastierung in der PVP durch den Einsatz des Bolustrackings. Auch die Ergebnisse zur wichtigen Homogenität des Parenchymenthancements bestätigen diese Feststellung (Abb. 31).

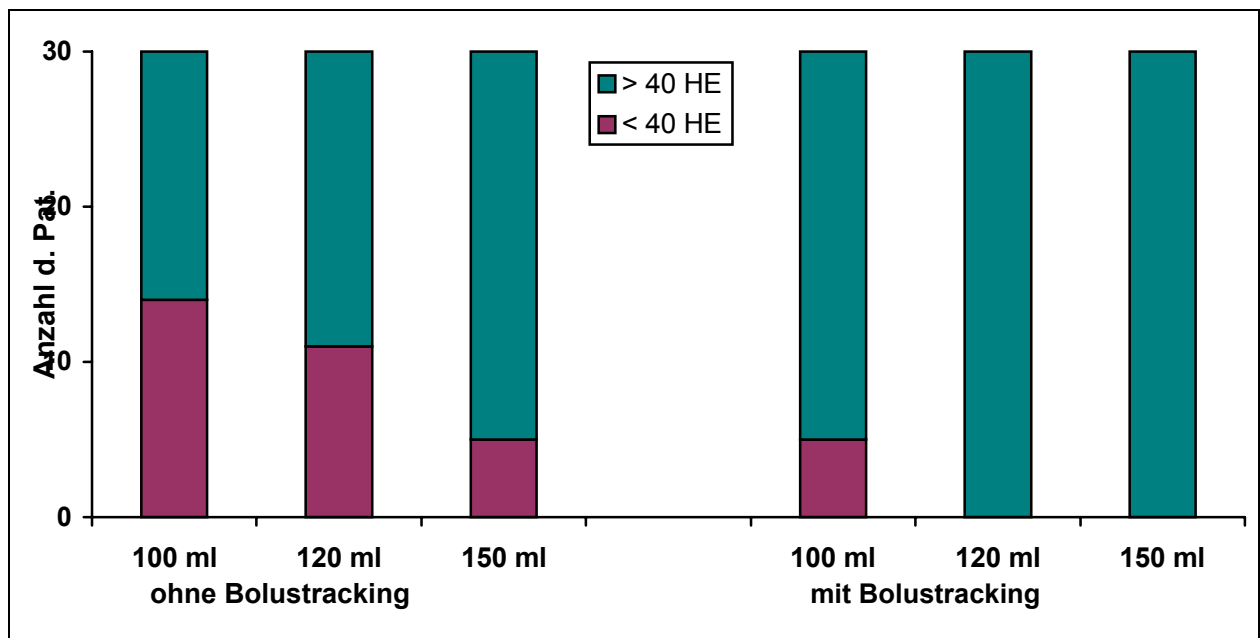


Abb. 31: Relation von jeweils 30 Patienten mit einem Leberenhancement > 40 HE in der PVP für alle untersuchten Schichten. Bedeutung des KM-Volumens und eines semiautomatischen Bolustrackings.

Berechnung der Passagezeiten des Kontrastmittels

Beim Vergleich der einzelnen Patientenparameter zu den durch das Bolustracking ermittelten arteriellen (T_d AP) und portalvenösen Transitzeiten (T_d PVP) ergeben sich die folgenden Korrelationskoeffizienten (r):

Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten (r) für unterschiedliche Patientenparameter bezüglich der KM-Transitzeiten zur AP (T_d AP) und PVP (T_d PVP) der Leber

| | Geschl. (m/w) | Alter (Jahre) | Größe (cm) | Gew. (kg) | Pulsfrq. (1/60 s) | RR sys. (mmHg) | RR dias (mmHg) | Anam. (j/n) |
|-----------|------------------|------------------|---------------|--------------|----------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| T_d AP | -0,12 | 0,31 | 0,25 | 0,01 | -0,40 | 0,18 | 0,06 | 0,15 |
| T_d PVP | -0,18 | 0,21 | 0,28 | 0,30 | -0,59 | 0,20 | 0,13 | 0,14 |

Die Pulsfrequenz wies die stärkste (negative) Korrelation aller Parameter zur KM-Transitzeit für die AP und die PVP der Leber auf. Tendenziell unterschieden sich die jeweiligen Korrelationskoeffizienten der meisten einzelnen Faktoren nicht in ihrem Verhältnis zum T_d AP oder zum T_d PVP. Es zeigte sich allerdings eine deutliche Erhöhung des Korrelationskoeffizienten des Körpergewichtes zum T_d PVP ($r = -0,30$) im Vergleich zum T_d AP ($r = 0,01$) als Hinweis auf die zunehmende Bedeutung dieses Faktors für die spätere parenchymatöse Kontrastierungsphase. Die alleinige Berücksichtigung einzelner Parameter erbrachte jedoch für die Berechnung des Startdelays bei der biphasischen Spiral-CT der Leber keine diagnostisch ausreichenden Zusammenhänge. Anhand einer multiplen Regressionsanalyse konnte durch Kombination mehrerer abhängiger Variablen der Korrelationskoeffizient auf $R = 0,82$ ($R^2 = 0,67$) für das T_d AP und auf $R = 0,78$ ($R^2 = 0,61$) für das T_d PVP erhöht werden. Im einzelnen waren dieses Lebensalter, Pulsfrequenz, Körpergröße und -gewicht für die Bestimmung des T_d AP sowie Lebensalter, Körpergewicht und Pulsfrequenz für das T_d PVP.

Daraus ergaben sich die folgenden Gleichungen für die CT-Startverzögerungen der AP:

$$T_d \text{ AP} = K_1 + (A \times 0,11) + (H \times 0,16) - (BW \times 0,08) - (PF \times 0,12)$$

(Gleichung 6)

und der PVP:

$$T_d \text{ PVP} = K_2 + (A \times 0,4) + (Bw \times 0,25) - (PF \times 0,3)$$

(Gleichung 7)

Dabei sind

$T_d \text{ AP}$ = Startdelay für die AP in s

$T_d \text{ PVP}$ = Startdelay für die PVP in s

K_1 = Ausgleichskonstante mit einem Wert von 4

K_2 = Ausgleichskonstante mit einem Wert von 32

A = Lebensalter in Jahren

H = Körpergröße in cm

BW = Körpergewicht in kg

PF = Pulsfrequenz in Schlägen pro Minute

Vergleich verschiedener Verfahren

In der Gruppe 1 wurde definitionsgemäß eine fixe Startverzögerung von 20 bzw. 50 s für die AP bzw. die PVP verwendet. In der Gruppe 2 mit einem empirisch festgelegten Delay betrug dieses durchschnittlich 22,3 s für die AP (15 – 30 s) bzw. 52,8 s für die PVP (45 – 70 s). In der Gruppe 3 lag der rechnerisch bestimmte Durchschnittswert für den Beginn der AP bei 21,8 s (14,8 – 29,4 s) und für die PVP bei 51,4 s (42 – 69 s). In der Gruppe 4 lag die durch ein Bolustracking ermittelte Startverzögerung bei durchschnittlich 21,5 s (15 – 28 s) für die AP und im Durchschnitt bei 52,1 s (44 – 72 s) für den Beginn der PVP.

Die exakte Anpassung des CT-Scanvorgangs an die AP erfolgte mit ansteigender Präzision von der Gruppe 1 bis zur Gruppe 4 mit dem KM-Bolustracking. Während in

der Gruppe 1 bei 10/25 Patienten (40 %) kein exaktes Timing der arteriellen Phase durchgeführt werden konnte, lag dieser Prozentsatz signifikant niedriger in den Gruppen 3 und 4 mit 5/25 (20 %) bzw. 2/25 Patienten (8 %). Auch hier erwies sich der Unterschied zwischen der Gruppe 3 und 4 ebenfalls als statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Auch für die PVP erwies sich das Bolustracking (Gruppe 4) als das beste Verfahren bezüglich des Leberparenchymenthancements. Das mittlere Parenchymenthancement zeigte einen Anstieg von $50,5 \pm 12,9$ HE in Gruppe 1, auf $53,8 \pm 13,9$ HE in Gruppe 2, weiterhin auf $58,9 \pm 14,9$ HE in Gruppe 3 und schließlich $64,3 \pm 12,5$ HE in Gruppe 4. Dabei erwies sich der Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 zur Gruppe 3 und 4 als statistisch signifikant, ebenso wie der Unterschied zwischen Gruppe 3 und 4 ($p < 0,05$). Ein vergleichbares Ergebnis ergab sich nach Auswertung der Homogenität des Leberenhancements. Auch hier konnte belegt werden, daß durch den Einsatz der mathematischen Gleichung und des Bolustrackings eine Verbesserung zu erzielen ist. Der Anteil der Patienten, die ein Minimalenhancement von 40 HE erreichten, lag bei 16/25 (64 %) bzw. 17/25 (68 %) in den Gruppen 1 und 2 und konnte signifikant auf 22/25 (88 %) bzw. 25/25 (100 %) in den Gruppen 3 und 4 erhöht werden. Das Bolustracking erwies sich allerdings auch hier gegenüber der Bestimmung des Startdelays durch eine mathematische Gleichung als überlegen.

Aktivierung des Komplementsystems durch KM

Bei allen 40 untersuchten Patienten traten keine frühen oder späten Nebenwirkungen nach KM-Applikation auf. Die Hämatokrit-Werte sowie die Plasmaproteine unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Es konnte weder beim Fragment C5a noch beim Fragment C3 im zeitlichen Verlauf eine Aktivierung des Komplementsystems bei den Patienten erfaßt werden. Auch beim Vergleich beider KM-Typen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der aktivierten Fragmente von C3 und C5a. Bei keinem Patienten konnte ein relevanter Anstieg einer Komplementfraktion gemessen werden (Tabelle 11+12).

Tabelle 11: Aktiviertes Fragment C_{5a} des Komplementsystems vor und nach intravenöser Applikation von Iopromid bzw. Iodixanol im zeitlichen Verlauf bei jeweils 20 Patienten

| | vor KM | 5 min | 30 min | 60 min | 120 min | 240 min |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Iopromid (Mittelwert) | 1,34 | 1,28 | 1,28 | 1,25 | 1,26 | 1,29 |
| Iodixanol (Mittelwert) | 1,38 | 1,30 | 1,24 | 1,24 | 1,22 | 1,26 |
| Iopromid (Min.-Max.) | 0,3 - 2,5 | 0,3 - 2,6 | 0,3 - 2,4 | 0,3 - 2,4 | 0,3 - 2,1 | 0,3 - 2,3 |
| Iodixanol (Min.-Max.) | 0,3 - 2,8 | 0,2 - 2,7 | 0,2 - 2,4 | 0,2 - 2,4 | 0,2 - 2,5 | 0,3 - 2,5 |

Tabelle 12: Aktiviertes Fragment C₃ des Komplementsystems vor und nach intravenöser Applikation von Iopromid bzw. Iodixanol im zeitlichen Verlauf bei jeweils 20 Patienten

| | vor KM | 5 min | 30 min | 60 min | 120 min | 240 min |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Iopromid (Mittelwert) | 44,4 | 38,4 | 39,5 | 39,6 | 37,8 | 36,2 |
| Iodixanol (Mittelwert) | 43,2 | 38,6 | 38,8 | 38,2 | 37,4 | 37,6 |
| Iopromid (Min.-Max.) | 12,7–80,7 | 12,6–76,2 | 12,1–70,7 | 12,6–71,1 | 10,5–62,7 | 10,0–60,5 |
| Iodixanol (Min.-Max.) | 28,5–60,9 | 20,6–57,4 | 24,3–54,1 | 23,5–57,4 | 22,6–52,9 | 22,4–59,5 |

Indikation für biphasische Leberuntersuchungen

Von den 300 ausgewerteten Patienten hatten 89 Patienten keinen fokalen Herdbefund, während 211 Patienten insgesamt 546 Leberläsionen aufwiesen. Von diesen stellten sich 165 als benigne und 381 als maligne heraus. Die Größe der Leberherde variierte zwischen 5 und 60 mm. Dabei hatten 109 Läsionen einen Durchmesser ≤ 10 mm, weitere 371 Läsionen zwischen 10 - 20 mm und 66 Herde > 20 mm. Die Aufteilung dieser Patienten in die 4 unterschiedlichen Auswerteprotokolle beschreibt die Tabelle 13.

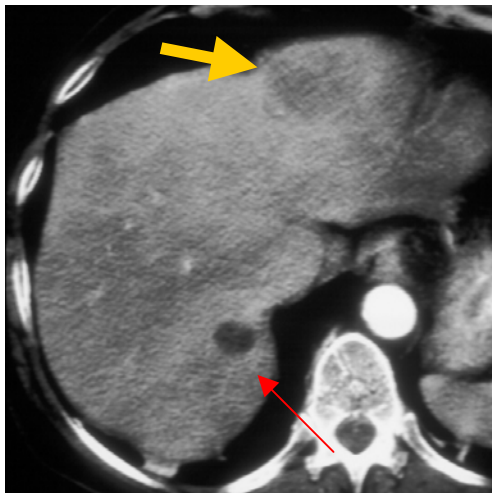
Tabelle 13: Übersicht über die Aufteilung in die 4 anamnestisch determinierten Gruppen: Gr. 1= Pat. mit V.a. hypovask. Metastasen, Gr.2= Pat mit V.a. hypervask. Metastasen, Gr. 3= Pat. mit V.a. Metastasen ohne bek. Primärtumor, Gr. 4= Pat. mit V.a. primären Lebertumor

| | Anzahl Patienten | der Patienten ohne Leberherd | Patienten mit Leberherd | (benig./malig.) |
|----------|---------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------|
| Gruppe 1 | 120 | 36 | 84 | 249 (80/169) |
| Gruppe 2 | 84 | 26 | 58 | 145 (38/107) |
| Gruppe 3 | 39 | 10 | 29 | 64 (34/30) |
| Gruppe 4 | 57 | 17 | 40 | 88 (13/75) |
| Gesamt | 300 | 89 | 211 | 546 (165/381) |

Computertomographisch konnten prospektiv 546/571 (96 %) der Leberherde detektiert werden. Dabei erwies sich die PVP mit 522/571 (91 %) erkannten Läsionen der AP mit 482/571 (84 %) und der NP mit 445/571 (78 %) Läsionen als überlegen. Durch Kombination der AP mit der PVP konnten 546/571 (96 %) Herde erkannt werden. Bei alleiniger Durchführung der AP traten teilweise störende Perfusionsartefakte auf, die zu einer erhöhten Anzahl von falsch positiven Befunden führten (Abb. 32). Die zusätzliche Durchführung der NP erbrachte keine Verbesserung der Detektionsrate (Abb. 33). Dieses Resultat war unabhängig von der Größe des jeweiligen Herdbefundes. Vielmehr erwies sich der Kontrast des Tumors zum umgebenen Leberparenchym als der entscheidende Parameter für die Detektionsrate in der NP. Auch hinsichtlich der

Bestätigung bzw. des Ausschlusses von malignen Lebertumoren war die gemeinsame Auswertung der AP mit der PVP die beste Kombination. Dieses wurde durch die höchste Sensitivität von 86 % bei gemeinsamer Betrachtung aller Patienten dokumentiert. Die höchste Sensitivität einer einzelnen Phase lag bei 79 % und wurde durch die PVP erreicht. Dabei erwies sich nicht die Detektion der Herdbefunde, sondern die teilweise falsche Charakterisierung erkannter Läsionen als limitierender Faktor. Die bereits hohe Spezifität der PVP mit 85 % konnte durch die Kombination aller drei Untersuchungsphasen nur auf 88 % gesteigert werden (Abb. 34). Der negative Voraussagewert von AP und PVP von 72 % konnte ebensowenig wie die Treffsicherheit von 86 % durch den Einsatz einer Nativdiagnostik erhöht werden (Tabelle 14).

a)



b)

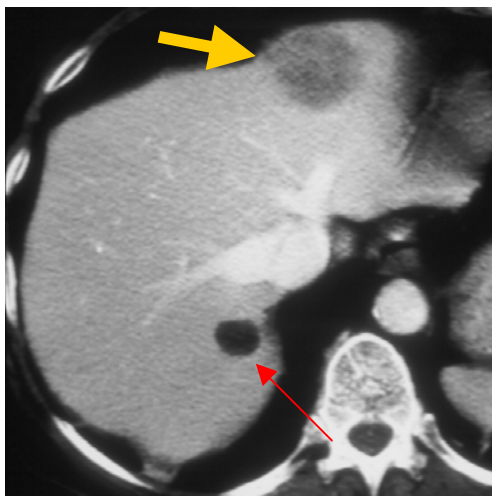


Abb. 32: Inhomogene Kontrastierung des Leberparenchyms in der AP (a) und homogenes Enhancement in der PVP (b) mit besserer Erkennbarkeit der Zyste (roter Pfeil) und insbesondere auch der Metastase (gelber Pfeil).

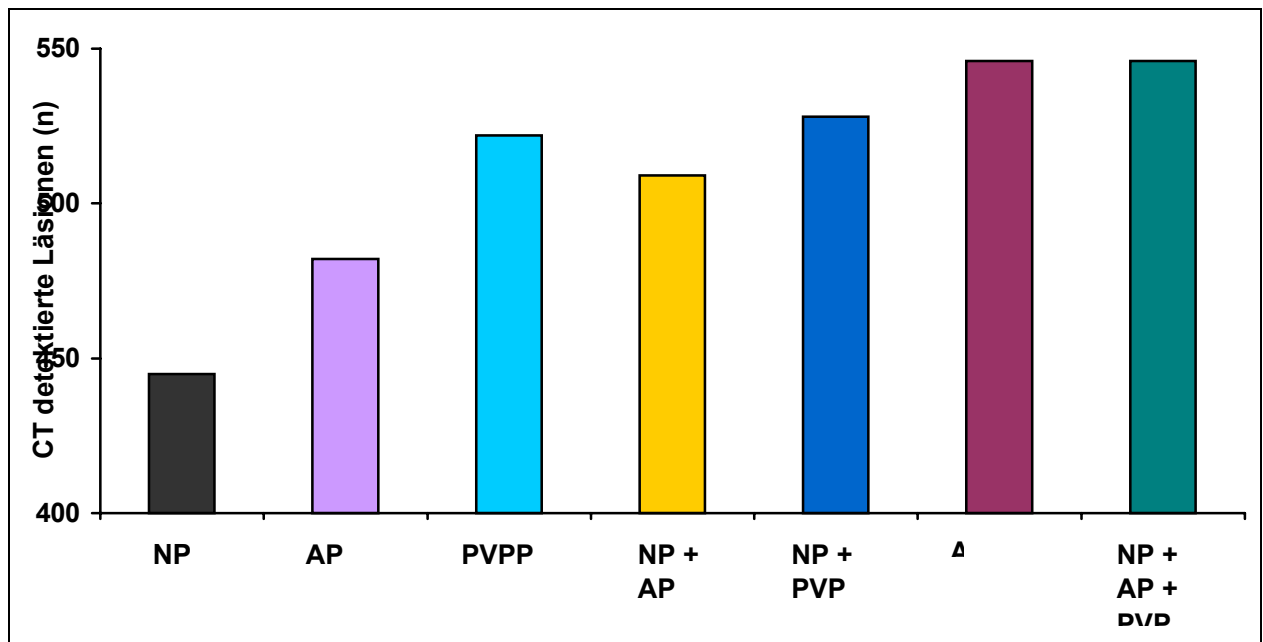
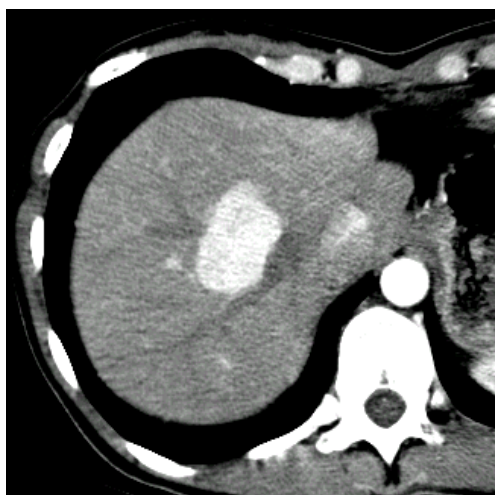


Abb. 33: Anzahl der computertomographisch detektierten Leberläsionen mittels 7 verschiedener Untersuchungsprotokolle unter Einbeziehung der Nativdiagnostik (NP), der AP und der PVP in unterschiedlichen Kombinationen.

a)



b)



Abb. 34: Nachweis einer großen hypervaskularisierten FNH in AP (a), die in der PVP isodens zum umgebenden Parenchym wurde und nur durch die Pelottierung der jetzt kontrastierten Lebervenen auffällt.

Tabelle 14: Vergleich der unterschiedlichen Auswerteprotokolle bezogen auf das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen maligner Läsionen bei allen 300 Patienten

| | Sensitivität | Spezifität | PPV | NPV | Treffericher. |
|-----------|--------------|------------|------|------|---------------|
| NP | 0,66 | 0,79 | 0,88 | 0,49 | 0,70 |
| AP | 0,73 | 0,71 | 0,86 | 0,53 | 0,72 |
| PVP | 0,79 | 0,85 | 0,93 | 0,63 | 0,81 |
| NP+AP | 0,81 | 0,79 | 0,90 | 0,63 | 0,80 |
| NP+PVP | 0,82 | 0,85 | 0,93 | 0,67 | 0,83 |
| AP+PVP | 0,86 | 0,85 | 0,93 | 0,72 | 0,86 |
| NP+AP+PVP | 0,86 | 0,88 | 0,94 | 0,72 | 0,86 |

Bei allen Gruppen hatte der Durchmesser der Läsionen einen großen Einfluß auf die Ergebnisse. Bei Prozessen <10 mm erwies sich insbesondere die Dignitätsbeurteilung als sehr schwierig. Dieses führte in ähnlicher Relation zu falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen hinsichtlich der Charakterisierung von malignen Lebertumoren.

Die Treffsicherheit dieser Läsionen (75 %) lag durchschnittlich deutlich niedriger als bei Herden mit einem Durchmesser > 10 mm (90 %).

Die differenzierte Betrachtung der 4 anamnestisch determinierten Untersuchungsgruppen erbrachte zusätzliche Erkenntnisse. Bei Patienten mit vermutlich hypovaskularisierten Metastasen eines entsprechenden Primärtumors konnte die höchste Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit bereits durch den alleinigen Einsatz der PVP erzielt werden. Die Addition einer weiteren Untersuchungsphase erbrachte keine diagnostisch relevanten Zusatzinformationen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Gruppe 1: Vergleich der Protokolle bei Patienten mit vermeintlich hypovaskularisierten Metastasen eines bekannten entsprechenden Primärtumors

| | Sensitivität | Spezifität | PPV | NPV | Treffsicher. |
|-----------|--------------|------------|------|------|--------------|
| NP | 0,68 | 0,83 | 0,91 | 0,53 | 0,73 |
| AP | 0,77 | 0,75 | 0,88 | 0,59 | 0,77 |
| PVP | 0,88 | 0,86 | 0,88 | 0,76 | 0,88 |
| NP+AP | 0,82 | 0,83 | 0,92 | 0,67 | 0,83 |
| NP+PVP | 0,88 | 0,86 | 0,88 | 0,76 | 0,88 |
| AP+PVP | 0,88 | 0,86 | 0,88 | 0,76 | 0,88 |
| NP+AP+PVP | 0,88 | 0,86 | 0,88 | 0,76 | 0,88 |

Bei Patienten mit vermuteten hypervaskularisierten Metastasen eines bekannten entsprechenden Primärtumors (Gruppe 2) erwies sich die PVP mit einer Sensitivität von 88 %, einer Spezifität von 85 % und einer Treffsicherheit von 87 % ebenfalls als beste Einzelphase. Hier konnten jedoch durch den Einsatz der AP additive Informationen gewonnen werden (Abb. 35). Die Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit stiegen entsprechend auf 88, 92 bzw. 89 %. Auch in dieser Gruppe ergab der Einsatz einer Nativdiagnostik keine entscheidenden Zusatzinformationen (Tabelle 16).

a)

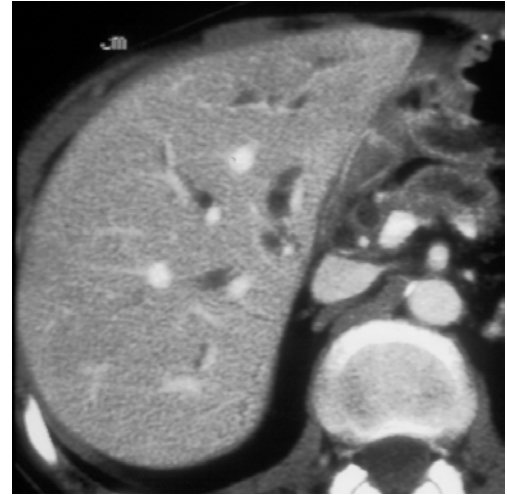


Abb. 35: Dokumentation einer hypervaskularisierten Metastase (Pfeil) eines endokrinen Pankreastumors in der AP (a), die in der PVP (b) nicht zu detektieren ist. Konsekutive Erweiterung der inneren und äußeren Gallenwege.

Tabelle 16: Gruppe 2: Vergleich der Protokolle bei Patienten mit vermeintlich hypervaskularisierten Metastasen eines bekannten entsprechenden Primärtumors

| | Sensitivität | Spezifität | PPV | NPV | Treffericher. |
|-----------|--------------|------------|------|------|---------------|
| NP | 0,71 | 0,77 | 0,87 | 0,54 | 0,73 |
| AP | 0,76 | 0,73 | 0,86 | 0,58 | 0,75 |
| PVP | 0,78 | 0,92 | 0,96 | 0,65 | 0,82 |
| NP+AP | 0,88 | 0,85 | 0,93 | 0,76 | 0,87 |
| NP+PVP | 0,83 | 0,92 | 0,96 | 0,71 | 0,86 |
| AP+PVP | 0,88 | 0,92 | 0,96 | 0,77 | 0,89 |
| NP+AP+PVP | 0,88 | 0,92 | 0,96 | 0,77 | 0,89 |

Bei Patienten mit vermuteten Metastasen ohne einen bekannten Primärtumor war ebenso wie in allen anderen Gruppen die PVP die überlegene Einzelphase mit einer Sensitivität von 79 %, einer Spezifität von 90 % und einer Treffericherheit von 82 %. Auch Patienten dieser Gruppe würden von dem zusätzlichen Einsatz einer arteriellen Phase profitieren, die die Sensitivität, Spezifität und Treffericherheit auf 86, 90 bzw. 87%

erhöht. Die Nativdiagnostik erwies sich, wie in den vorher beschriebenen Untersuchungsgruppen ebenfalls als ineffektiv (Tabelle 17).

Tabelle 17: Gruppe 3: Vergleich der Protokolle bei Patienten mit vermuteten Metastasen ohne bekannten Primärtumor

| | Sensitivität | Spezifität | PPV | NPV | Treffericher. |
|-----------|--------------|------------|------|------|---------------|
| NP | 0,69 | 0,90 | 0,95 | 0,50 | 0,74 |
| AP | 0,72 | 0,70 | 0,88 | 0,47 | 0,72 |
| PVP | 0,79 | 0,90 | 0,96 | 0,60 | 0,82 |
| NP+AP | 0,79 | 0,70 | 0,89 | 0,54 | 0,77 |
| NP+PVP | 0,83 | 0,90 | 0,96 | 0,64 | 0,85 |
| AP+PVP | 0,86 | 0,90 | 0,96 | 0,69 | 0,87 |
| NP+AP+PVP | 0,86 | 0,90 | 0,96 | 0,69 | 0,87 |

In der Gruppe 4 bei Patienten mit dem Verdacht auf einen primären Lebertumor erwies sich auch hier die PVP als die sensitivste und spezifischste Phase mit Werten von 63 bzw. 71 %. Hier konnte durch die Addition einer AP die Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit auf 78, 71 bzw. 75 % erhöht werden. Im Unterschied zu den anderen Gruppen erwies sich der zusätzliche Einsatz der Nativdiagnostik als positiv für die Spezifität und Treffsicherheit, die auf Werte von 82 bzw. 79 % angehoben werden konnten. Insgesamt fiel eine gegenüber den anderen Untersuchungsgruppen deutlich schlechtere Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit auf. Selbst unter Berücksichtigung aller drei Untersuchungsphasen kam es in dieser Gruppe mit hauptsächlich hepatozellulären Karzinomen auf dem Boden einer Leberzirrhose nur zu einer maximalen Treffsicherheit von 79 % bei einem geringen negativen Vorhersagewert von nur 61 %. Bei Einsatz nur einer Phase läge der negative Vorhersagewert bei deutlich unter 50 % (Tabelle 18).

Tabelle 18: Gruppe 4: Vergleich der Protokolle bei Patienten mit dem Verdacht auf einen primären Lebertumor

| | Sensitivität | Spezifität | PPV | NPV | Treffericher. |
|-----------|--------------|------------|------|------|---------------|
| NP | 0,53 | 0,65 | 0,78 | 0,37 | 0,56 |
| AP | 0,60 | 0,59 | 0,77 | 0,39 | 0,60 |
| PVP | 0,63 | 0,71 | 0,83 | 0,44 | 0,65 |
| NP+AP | 0,68 | 0,65 | 0,82 | 0,46 | 0,67 |
| NP+PVP | 0,68 | 0,71 | 0,84 | 0,48 | 0,68 |
| AP+PVP | 0,78 | 0,71 | 0,86 | 0,57 | 0,75 |
| NP+AP+PVP | 0,78 | 0,82 | 0,91 | 0,61 | 0,79 |

Bei allen Gruppen hatte der Durchmesser der Läsionen einen großen Einfluß auf die Ergebnisse. Bei Prozessen <10 mm erwies sich insbesondere die Dignitätsbeurteilung als sehr schwierig. Dieses führte in ähnlicher Relation zu falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen hinsichtlich der Charakterisierung von malignen Lebertumoren. Die Treffsicherheit dieser Läsionen (75 %) lag durchschnittlich deutlich niedriger als bei Herden mit einem Durchmesser > 10 mm (90 %).

Diskussion

Die diagnostische Effizienz jedes bildgebenden Verfahrens zur Erkennung von fokalen Läsionen hängt vom Kontrast zum umgebenden Gewebe ab. Während Organe, wie z.B. die Lunge, physiologisch hohe Dichteunterschiede zu einem potentiellen Herdbefund aufweisen, ist dieses für Tumoren in der Leber oft nicht zutreffend. Durch eine spezielle sehr enge Fensterweite der CT-Dichtewerte für die zu beurteilenden Aufnahmen kann die Diagnostik von Niedrigkontraststrukturen in der Leber allerdings nur leicht verbessert werden (Mayo-Smith et al. (1999)). Es ist allgemein akzeptiert, daß in der CT eine Minstdifferenz von 10 HE bestehen muß, um einen Unterschied zum umgebenden Parenchym wahrzunehmen (Baron (1994)). Dazu bedarf es jedoch bestimmter optimierter CT-Parameter zum Erreichen eines möglichst hohen Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses. Dennoch weisen viele pathologische Leberbefunde keinen inherenten Dichteunterschied zum angrenzenden regelrechten Parenchym von mehr als 10 HE auf. Aus diesem Grunde wird die periphervenöse Applikation eines extrazellulären RKM angewendet, um dadurch einen höheren Weichgewebekontrast zu erzielen. Es ist dabei jedoch wichtig, daß das Kontrastmittel nicht in gleichem Maße vom Tumor wie vom Leberparenchym aufgenommen wird, da sonst keine signifikanten Kontraste erzielt werden. Eine besondere Bedeutung hat die biphasische Blutversorgung des Lebergewebes mit den daraus resultierenden unterschiedlichen Perfusionsphasen. Der Grad der Tumordurchblutung folgt aber keinen streng definierten Gesetzmäßigkeiten (Verbeken et al. (1991), Baker et al. (1995)). Generell kann jedoch zwischen hyper- und hypovaskularisierten Tumortypen unterschieden werden. Diese relativen Angaben beziehen sich immer auf den Vergleich zum umgebenden Parenchym und können sich in unterschiedlichen Perfusionsstadien in ihrer Relation verändern. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer an die Perfusionsphase adaptierten CT-Untersuchung, um einen möglichst hohen Tumor-Weichgewebekontrast zu erzielen.

CT-Scanparameter

Verschiedene Untersuchungsparameter leisten einen Beitrag zu den Abbildungseigenschaften der CT. Die Anpassung an die jeweilige diagnostische Situation ist in jedem Fall essentiell für eine gute Detailbeurteilbarkeit. Für die Detektion fokaler Leberläsionen ist zunächst der Kontrast zum umgebenden Gewebe

entscheidend. Dieser wird definitionsgemäß vom Kontrast-zu-Rausch Verhältnis bestimmt. Dabei ist es natürlich vorteilhaft, eine möglichst hohe Dichtedifferenz des Herdbefundes zum angrenzenden Parenchym zu erzielen. Außerdem soll das Bildpunktrauschen, als zweite Variable für eine verbesserte Niedrigkontrast-Detailerkennbarkeit, möglichst gering sein. Diese Anforderungen an eine CT-Untersuchung können im klinischen Einsatz Schwierigkeiten bereiten. Bekanntermaßen wird die Abbildungseigenschaft eines CT-Bildes durch deren SSP bestimmt. Die konventionelle CT weist ein nahezu optimales rechteckiges SSP auf. Durch den Einsatz der Spiral-CT kommt es zu einer Aufspreizung dieses Profils. Das bedeutet, daß mehr Dichtewerte zu dem erzeugten Bild beitragen, als in der gewählten Schichtdicke tatsächlich vorhanden wären. Dabei kann es zu problematischen Partialvolumeneffekten kommen, die schließlich sogar zu einer Maskierung einer im Schichtvolumen enthaltenen Struktur führen können (Brink et al. (1992)). Dennoch hat sich die Spiral-CT insbesondere auch im Bereich der Leberdiagnostik als Methode der Wahl durchgesetzt. Das liegt an der schnellen Scanakquisition und der dadurch eröffneten Möglichkeit einer Untersuchung spezieller Organperfusionsphasen vor Einsetzen des diagnostisch ungünstigen Äquilibrationzustandes. Außerdem können durch die kurze Untersuchungsdauer beeinträchtigende Atemexkursionen während der Datenaufnahme vermieden werden. Ein weiterer Vorteil der Volumendatengewinnung besteht in der Möglichkeit einer retrospektiven Bildberechnung in beliebig kleinen Rekonstruktionsintervallen. Die hier aufgezählten Vorteile der Spiral-CT für die Diagnostik abdomineller Organe überwiegen bei weitem den Nachteil einer leichten Verbreiterung des Schichtempfindlichkeitsprofils.

Zur Erhöhung des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses sollten die CT-Schichtparameter entsprechend angepaßt werden. Zur Verbesserung des Bildsignals eines Objektes müssen die kontrastmindernden Partialvolumeneffekte minimiert werden. Hierzu ist die Verschmälerung der Schichtdicke und ein kleiner Pitchfaktor sinnvoll. Durch ein kleines Rekonstruktionsintervall wird dieser positive Effekt noch weiter verstärkt (Kalender et al. (1994), Hu and Fox (1996)). Gleichzeitig sollte für eine gute Weichgewebedifferenzierung ein nur geringes Bildpunktrauschen vorliegen. Dieses wird jedoch durch eine kleine Schichtdicke und einem niedrigen Röhrenstrom erhöht. Der Pitchfaktor sowie das Rekonstruktionsintervall haben hingegen keinen Einfluß auf das Rauschen (Polacin et al (1992), Kopka et al. (1996b), Kalender et al. (1997)). Als

weiteres Kriterium ist die Strahlenexposition des Patienten zu berücksichtigen. Durch eine Vergrößerung der Schichtdicke bzw. des Pitches bei Reduktion des Röhrenstroms wird die Äquivalentdosis vermindert. Das retrospektiv zu berechnende Rekonstruktionsintervall hat auf die Strahlendosis natürlich keinen Einfluß. Die Komplexität dieses physikalisch-diagnostischen Problems wird noch dadurch weiter verstärkt, daß die Untersuchungszeit von 20-30 s für eine Strecke von 15–20 cm in Körperlängsachse nicht überschritten werden darf. Die daraus resultierenden klinisch anwendbaren Untersuchungsprotokolle können daher nur Kompromisse hinsichtlich des theoretisch möglichen optimalen Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses sein.

Die vorliegenden Studien an einem Einzeilen-Spiral-CT mit verschiedenen Leberphantomen zeigen, daß unter den oben genannten Bedingungen die höchste Detektionsrate von kleinen Niedrigkontraststrukturen mit Schichtdicken von 5 bzw. 7 mm erreicht wird. Hierbei kann der Pitchfaktor auf 1,3 erhöht werden, ohne daß es zu einer Beeinträchtigung der Detailerkennbarkeit kommt. Dieses ist insofern wichtig, da eine Erhöhung des Pitches neben einer Reduktion der Strahlenexposition zu einer gleichzeitigen Verkürzung der Untersuchungszeit führt. Eine weitere Vergrößerung des Pitchfaktors auf Werte über 1,3 beeinträchtigt jedoch die Detektionsrate. Bei Hochkontraststrukturen ($\Delta > 80$ HE) läßt sich hingegen, wie gezeigt, ohne wesentliche Einbußen der Detailerkennbarkeit der Pitchfaktor auf 1,6 erhöhen. Zur Verkürzung der Untersuchungszeit für die nur kurz andauernde AP kann somit ein höherer Pitchfaktor gewählt werden, da in dieser Kontrastierungsphase primär Hochkontraststrukturen detektiert werden sollen. Das Rekonstruktionsintervall wird zur besseren Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Scanprotokollen auch als Überlappung der jeweiligen Schichtdicken in Prozentwerten angegeben. Unsere Phantomergebnisse zeigen konkordant zu anderen Arbeitsgruppen, daß eine Überlappung der jeweiligen Schichtdicke von bis zu 80 % zu einer Verbesserung der Erkennbarkeitsrate führt (Urban et al. (1993), Kalender et al (1994), Kopka et al. (1996b)).

Unter Abwägung der o.g. Daten erscheint in der klinischen Routine ein Untersuchungsprotokoll mit einer Schichtdicke von 5-7 mm und einem Pitchfaktor von 1,6 in der AP bzw. 1,3 für die PVP ausreichend. Der Röhrenstrom muß aus gerätetechnisch limitierenden und strahlenhygienischen Gründen auf 200 (AP) und 260 mA (PVP) festgesetzt werden. Die retrospektive Schichtüberlappung sollte

entsprechend der in-vitro Ergebnisse 70 % betragen. Erste Phantommessungen mit einem Mehrzeilen-Spiral-CT zeigen die besten Resultate bezüglich einer Niedrigkontrastauflösung mit Schichtdicken von 3,75 bzw 5 mm bei einem Pitchfaktor von 0,75 bzw. 1,5. Aufgrund der simultanen Abtastung von 4 benachbarten Schichtdicken und einer daraus resultierenden Tischgeschwindigkeit von 15 bzw. 22,5 mm pro Röhrenrotation ist somit eine Untersuchung der gesamten Leber in ca. 10 s möglich. Gleichzeitig erweist sich bei dieser neuen Technik eine Schichtüberlappung von 50 % als ausreichend (Kopka et al. (1998b)). Durch die kürzere Untersuchungszeit mit der Mehrzeilen Spiral-CT kann nunmehr mit verbesserten Scanparametern die Leber in einer reinen AP untersucht werden. Weitere klinische Studien müssen den Nachweis dieser theoretisch und in-vitro evaluierten Vorteile (Hu (1999), Grabbe und Kopka (1999), Kopka et al. (1998b)) erbringen.

Der Einsatz ionisierender Strahlung bei der Spiral-CT der Leber sollte verständlicherweise minimiert werden. Neben einer präzisen Indikationsstellung kann dieses durch Verzicht auf eine der möglichen Organperfusionsphasen am einfachsten realisiert werden. Die einfache Reduktion des Röhrenstroms, der sich proportional zur Strahlendosis verhält, ist aus den erwähnten diagnostischen Zwängen nur begrenzt möglich. In Abhängigkeit von den zu erwartenden Gewebedichten in den verschiedenen Aufnahmeprojektionen kann jedoch während einer vollständigen Gantryrotation der Röhrenstrom kontinuierlich moduliert werden. Dabei kann durch die Anwendung des anatomisch adaptierten Röhrenstroms eine Verringerung der effektiven mA bis zu 20 % ohne Bildqualitätsverlust ermöglicht werden (Kopka et al. (1995b)). Dieses Verfahren ist in der Zwischenzeit weiter verbessert worden. Es werden sogar maximale Reduktionen des effektiven Röhrenstromes von bis zu 40 % angegeben (Kalender et al. (1999b), Greess et al. (1999)). Durch den Einsatz der Mehrzeilen-Spiral-CT ist nicht notwendigerweise von einer Reduktion der Strahlenexposition für den Patienten auszugehen. Bei einigen Scannern kann es vorübergehend sogar bei bestimmten Protokollen zu einer vorübergehenden leichten Erhöhung der Strahlenexposition kommen. Weitere Filtermechanismen und Softwareanpassungen sowie ein verbessertes Verfahren zur Modulation des Röhrenstroms werden jedoch auch hier rasch zu weiteren Reduktionen der Strahlendosis führen (Hu und Shen (1998), Hu (1999)).

Kontrastmittelapplikation

Hinsichtlich der KM-Applikation gibt es auch 10 Jahre nach der Einführung der Spiral-CT wenige allgemein akzeptierte Standards. Nunmehr unumstritten ist die bolusförmige KM-Applikation mittels eines Druckinjektors, die sich gegenüber einer Tropfinfusion (Burgener und Hamlin (1981), Burgener und Hamlin (1983), Berland et al. (1982), Freeny (1988), Foley (1989), Nelson (1991)). Durch die Einführung der Spiral-CT ist zunächst auf die Möglichkeit einer Reduktion des KM-Volumen hingewiesen worden (Brink et al. (1995)). Die für eine Leberuntersuchung empfohlene KM-Menge schwankt je nach Autor zwischen 100 und 250 ml, entsprechend einer Gesamtjoddosis von 30 – 75 g (Foley et al. (1994), Kopka et al. (1995c), Silverman et al. (1995a), Feuerbach et al. (1996), Kopka et al. (1996c), Zeman et al (1998)). Es wird eine minimale Kontrastierung des Leberparenchyms in der PVP von 35 bzw. 50 HE für eine suffiziente Beurteilung gefordert (Kopka et al. (1995a), Silverman et al. (1995b), Feuerbach et al. (1996)). Es ist bekannt, daß durch eine vermehrte Jod-Applikation eine höhere portalvenöse Kontrastierung des Leberparenchyms resultiert. Von den meisten Autoren wird daher eine Gesamtmenge Jod von 36 – 45 g favorisiert (Silverman et al. (1995c), Feuerbach et al. (1996), Zeman et al. (1998)). In dieser Arbeit kann gezeigt werden, daß für ein biphasisches CT-Protokoll ein Volumen von 120 ml (36 g Jod) einem geringeren KM-Volumen von 100 ml (30 g Jod) überlegen ist. Eine weitere Erhöhung des KM-Volumens auf 150 ml erbringt jedoch keine Vorteile für die AP (Kopka et al. (1996c)). Der klinische Nutzen einer noch weiter erhöhten Kontrastierung in der PVP ist in der Literatur nicht belegt.

Während der Einsatz eines automatischen Druckinjektors für die KM-Applikation als sinnvoll angesehen ist, differieren die Auffassungen über die optimale KM-Injektionsrate ebenso wie beim mono- bzw. biphasischen Applikationsmodus (Heiken et al. (1993), Small et al. (1994a), Birnbaum et al. (1995), Krause (1996), Garcia et al. (1996)). Da bei vielen Studien individuelle Patientenparameter wie Kreislaufzeiten nicht berücksichtigt werden, sind die einzelnen Ergebnisse auch nur schwer miteinander vergleichbar. Es überwiegen jedoch die Hinweise auf eine Verbesserung der Leberkontrastierung durch einen monophasischen KM-Bolus mit einer hohen Injektionsgeschwindigkeit von 3–5 ml. Diese Resultate werden auch durch experimentelle und klinische Untersuchungen gestützt (Kopka et al. (1994b), Kopka et al. (1995c), Bae et al. (1998a,b), Tublin et al. (1999)).

Der Einfluß verschiedener KM-Typen auf das Leberenhancement wird seit geraumer Zeit in der Literatur kontrovers diskutiert. Während einige Autoren einem ionischen monomeren Kontrastmittel gegenüber dem nicht-ionischen monomeren Kontrastmittel einen Vorteil einräumen, beschreiben andere Autoren das Gegenteil (Dean et al. (1983), Partanen et al. (1984), Nelson et al. (1989), Chambers et al. (1994a)). Aufgrund der belegten besseren Verträglichkeit von nicht-ionischen Kontrastmitteln werden in Deutschland zur Zeit nur noch diese für die intravasale Applikation vertrieben. Eine weiterentwickelte Substanzgruppe sind die nicht-ionischen dimeren Kontrastmittel, die in Form des Iotrolans (Isovist[®], Schering AG, Berlin, Deutschland) erstmals 1995 für die intravasale Anwendung zugelassen wurden (Krause und Niehues (1996), Krause et al. (1996)). Inzwischen sind auch andere Hersteller mit eigenen Entwicklungen von nicht-ionisch dimeren Kontrastmitteln (Iodixanol, Visipaque[®], Nycomed, Oslo, Norwegen) gefolgt (Sundgren et al. (1996)). Es wurde von diesen Kontrastmitteln vor allem eine erneut verbesserte Verträglichkeit erwartet (Barret et al. (1992), Clauss et al. (1995)). Die Firma Schering hat jedoch das Iotrolan im Jahre 1995 kurzfristig vom Markt genommen, als vermehrt leichte Spätreaktionen gemeldet wurden. Das Problem von leichten allergoiden Spätreaktionen nach KM-Applikation ist nicht unbekannt und wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0,4 – 18 % für nicht-ionische monomere Kontrastmittel angegeben (Niendorf et al. (1991)). Die Ursachen hierfür sind bislang unbekannt. Es wird von einigen Autoren auch eine Aktivierung des Komplementsystems für diese Nebenwirkungen verantwortlich gemacht (Dawson (1992), Lasser et al. (1997)). Die in dieser Arbeit vorgestellte vergleichende klinische Studie zwischen einem nicht-ionisch monomeren und einem dimeren Kontrastmittel belegt bei beiden KM-Typen keine signifikante Aktivierung des Komplementsystems im zeitlichen Verlauf. Limitierend muß vermerkt werden, daß diese Auswertung an einem relativ kleinen Kollektiv von 40 Patienten erfolgte. Es werden unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Leberparenchymkontrastierung durch ein nicht-ionisch dimeres Kontrastmittel publiziert. Graf et al (1997) beschreiben eine Überlegenheit des Iodixanol gegenüber einem nicht-ionisch monomeren Vergleichprodukt (Iopromid). In der vorliegenden Arbeit kann sogar eine leichte Unterlegenheit eines nicht-ionisch dimeren (Iotrolan) gegenüber einem nicht-ionisch monomeren Kontrastmittel (Ioversol) gezeigt werden. Bei beiden Studien muß auf die kleine Patientenpopulation und die geringen Kontrastierungsunterschiede hingewiesen werden. Außerdem erfolgte die Untersuchung von Graf et al (1997) ohne KM-Bolustracking mit einem festen

Scandelay. Dadurch können Inhomogenitäten der Leberkontrastierung resultieren, die nicht auf den KM-Typ zurückzuführen sind. Insgesamt erscheint bei den sehr geringen Kontrastierungsunterschieden die Wahl des KM-Typs für die Spiral-CT der Leber von keiner entscheidenden Bedeutung zu sein. Unbestritten ist hingegen der Einfluß verschiedener KM-Typen auf die jeweiligen Erscheinungszeit (EZ) im Leberparenchym. Es kann gezeigt werden, daß das Dichteplateau im Leberparenchym ungefähr 5-10 s schneller mit ionischen Kontrastmitteln als mit nicht-ionischen monomeren Kontrastmitteln erreicht wird. Dieses wird mit einer erhöhten Viskosität des Kontrastmittels erklärt (Chambers et al. (1994b)). Ähnliches trifft auch auf die Verlängerung der Transitzeit mit einem nicht-ionisch dimeren gegenüber einem nicht-ionisch monomeren Kontrastmittel zu (Graf et al. (1997)).

Die Bedeutung der KM-Konzentration auf das Leberenhancement während der PVP wird gleichfalls unterschiedlich bewertet (Baker et al. (1993), Bree et al. (1994), Heiken et al. (1995)). Eigene Ergebnisse zeigen, daß das portalvenöse Leberenhancement nicht von der Jod-Konzentration, sondern ausschließlich von der applizierten Jod-Gesamtmenge abhängt (Kopka et al. (1998a)). Hierbei kann weder ein Unterschied in der durchschnittlichen Kontrastierung noch in der Homogenität des Leberenhancements nach Applikation der untersuchten Konzentrationen (250 – 400 mg J/ml) festgestellt werden.

Der Begriff des Leberenhancements ist gleichbedeutend mit der vorliegenden Gewebekonzentration des applizierten Kontrastmittels. Diese berechnet sich aus dem Quotienten der KM- bzw. Jodmenge, die sich im Extrazellulärraum (EZR) der Leber befindet, in Relation zum Gesamtvolumen des Organs (Kormano und Dean (1976), Olsson et al. (1983)). Das maximale Leberenhancement tritt unmittelbar nach Anfluten der gesamten KM-Menge auf. Zu dieser Zeit muß jedoch die KM-Transitzeit vom Injektionsort bis zum Zielorgan, in diesem Fall der Leber, hinzuaddiert werden (Bae et al (1998a)). Dieser Zusammenhang des maximalen Leberenhancements mit dem Ende der KM-Applikation kann durch ein sog. Kompartiment-Modell erklärt werden (Bae et al. 1998b). Hierbei wird postuliert, daß das Kontrastmittel solange in die extrazellulären Leberkompartimente diffundiert, wie ein KM-Konzentrationsgradient zwischen diesem Kompartiment und dem zentralen Blutvolumen besteht. Bei Erreichen eines Äquilibrierungspunktes (nicht zu verwechseln mit der Äquilibrierungsphase!) kommt es,

einem neuerlichen Gradienten folgend, zu einem Rückstrom des Kontrastmittels aus den extrazellulären Anteilen der Leber ins zentrale Blutvolumen. Dieser Gradient entsteht durch die kontinuierliche KM-Perfusion aus dem zentralen Blutvolumen in geringer durchblutete Organe und einer damit abnehmenden KM-Konzentration im zeitlichen Verlauf (Gerlowski und Jain (1983), Bae et al. (1998b)).

Die Verteilung eines intravenös applizierten Kontrastmittels in einem bestimmten Organ hängt von der jeweiligen Perfusionsrate, dem Gewebevolumen, der Gewebezusammensetzung sowie der Permeabilitätseigenschaften des Kontrastmittels ab (Olsson et al. (1983), Bae et al. (1998c)). Da es sich bei Kontrastmitteln um relativ kleine Moleküle mit einem Molekulargewicht von 800 – 1.600 handelt, sind diese gut diffusibel. Der KM-Transport in den EZR der Leber wird somit als fluß- und nicht als diffusionslimitiert betrachtet (Goresky et al. (1970)). Als Erklärung dient die folgende Gleichung:

$$\text{KM-Transport in den EZR} = \frac{\text{Permeabilität} \times \text{Kapillaroberfläche}}{\text{Blutflußrate}}$$

(Gleichung 8)

Bei flußlimitierten KM-Transporten, wie in der Leber, liegt eine hohe Kapillarpermeabilität vor und der KM-Übertritt in den EZR hängt nahezu ausschließlich von der Blutflußrate des Organs ab (Bae et al. (1998c)).

Computer- und tierexperimentelle Modelle haben gezeigt, daß die KM-Transitzeit durch eine Erhöhung der Injektionsrate verkürzt wird (Bae et al. (1998a), Tublin et al. (1999)). Diese Ergebnisse können durch weitere Phantom- und Patientenstudien bestätigt werden (Kopka et al. (1994b), Kopka et al. (1995a), Kopka et al. (1995c)). Dieser Zusammenhang scheint jedoch nur für Injektionsraten bis 8 ml/s zu bestehen. Claussen et al. (1984) zeigen, daß eine weitere Erhöhung der Injektionsrate nicht zu einer Zunahme des KM-Enhancements führen. Während sich die Kontrastierung der Aorta nahezu proportional zum Injektionsfluß verhält, ist dieses für das Kontrastierungsverhalten des Leberparenchyms anders. Hier beschreiben Bae et al. (1998a), daß bei einer Verdoppelung des Injektionsflusses das Leberenhancement nur um ca. 10 % ansteigt. Diese Arbeitsgruppe stellt einen weiteren Vorteil der hohen

Injektionsraten vor, der in einem größeren zeitlichen Abstand zwischen der AP und der PVP der Leber besteht. Diese an einem ComputermodeLL gewonnenen Resultate müssen noch klinisch validiert werden, da daraus wichtige Rückschlüsse für eine biphasische Untersuchung der Leber, auch in Anbetracht der Einführung der schnellen Mehrzeilen Spiral-CT, gezogen werden könnten.

Die Herzauswurfleistung des Patienten hat eine große Bedeutung für die Kontrastierung bestimmter Organe. Eine geringe Herzauswurfleistung verlängert sowohl die EZ als auch die GZ in der Aorta abdominalis des periphervenös applizierten Kontrastmittels (Schad und Brechtelsbauer (1981), Heuser und Friedmann (1982), Claussen et al. (1984), Harmon et al (1992), Kopka et al. (1994a)). Die Transitzeit des Kontrastmittels zur Leber wird bei geringer Auswurfleistung des Herzens ebenfalls verlängert (Claussen et al (1982), Holley et al. (1989), Kopka et al. (1995a), Silverman et al (1995d)). Die zeitliche Verzögerung bis zum maximalen Leberenhancement ist jedoch überproportional um den Faktor 6 gegenüber den entsprechenden Zeiten in der Aorta abdominalis verlängert. Dieses wird von Bae et al. (1998b,c) durch die längere Strecke vom Injektionsort bis zum Zielorgan und die damit verbundenen höheren Dispersionsmöglichkeiten des Kontrastmittels erklärt. Einen Einfluß hat die verringerte Herzauswurfleistung auch auf die maximale Kontrastierung von Organen. Diese soll durch die verlängerte Zeit in den Kapillaren und einer dadurch bedingten vermehrten Diffusion in den EZR erhöht werden. Bei der Leber scheint im Gegensatz zu anderen Organen dieser Effekt keine entscheidende Bedeutung zu besitzen. So haben Bae et al. (1998a) in einer tierexperimentellen Studie gezeigt, daß bei einer Reduktion der Herzauswurfleistung um 50 % das KM-Enhancement in der Aorta um ca. 60 %, in der Leber aber nur um ca. 12 % ansteigt. Die Herzauswurfleistung hat somit keinen entscheidenden Einfluß auf die Höhe des maximalen Leberenhancements. Diese Resultate entsprechen den eigenen klinischen Daten, in denen auch kein signifikanter Anstieg der Leberkontrastierung bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz beobachtet werden kann.

Messung der Kontrastmitteltransitzeiten

Auf das Leberenhancement haben in unterschiedlicher Ausprägung der KM-Typ, das KM-Volumen, der KM-Injektionsfluß oder -modus, der verwendete Katheter und dessen Lokalisation im Venensystem einen Einfluß. Alle diese Parameter können vom

Untersucher gesteuert bzw. gewählt werden. Andere Faktoren, die einen erheblichen Einfluß auf die Kontrastierung haben, sind hingegen nicht beeinflussbar. Es handelt sich dabei um bestimmte Gewebecharakteristika und individuelle Patientenparameter, wie das Lebensalter, Körpergewicht, Körpergröße, Geschlecht, kardiovaskulärer Status, Nierenfunktion sowie andere die KM-Verteilung beeinflussende Erkrankungen (Irie et al. (1996a)). Insbesondere die Anpassung des Startzeitpunktes der Spiral-CT an die individuell unterschiedlichen KM-Transitzeiten stellen ein großes Problem dar. Schon frühzeitig wurden Anstrengungen unternommen, die KM-Passagezeit vom Ort der Injektion bis zum Zielorgan vorherzubestimmen. Die ersten Ansätze waren weniger für die CT als vielmehr für angiographische Untersuchungen geeignet (Schad (1981), Gmelin et al (1987)). Die zunächst benutzten Verfahren waren entweder einfache mathematische Zusammenhänge unter Berücksichtigung der Pulsfrequenz als Determinante (Schad et al. (1981) oder aufwendige nuklearmedizinische Methoden (Klingensmith et al. (1983), Schad et al. (1982), Heuser und Friedmann (1982)). Eine weitere, allerdings selten eingesetzte Methode war die Messung mit einem Geschmacksstoff, Decholinisodium (Becker und Holdon (1983)). Alle diese Versuche erwiesen sich jedoch für die klinische Routine als nicht relevant. Dieses lag zum einen an dem teilweise hohen apparativen Aufwand oder der Ungenauigkeit der Verfahren, speziell bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion (Heuser und Friedmann (1982)). Diese Patienten stellen jedoch die wichtigste Zielgruppe für eine KM-Transitzeitbestimmung vor einer CT dar.

Eine weitere Methode (CT-Chronogramm) ermöglicht durch schnell aufeinander folgende digitale Aufnahmen von Röntgentransmissionsprofilen eine exakte Messung der Dichtewertänderung in einer zuvor definierten "region-of-interest" (Kruger et al. (1981), Hübener et al. (1982a), Hübener et al. (1982b), Reiser (1984), Claussen et al. (1984)). Auch dieses Verfahren mit einer hohen zeitlichen Auflösung setzte sich in der klinischen Routine zunächst nicht durch. Dieses lag hauptsächlich an der fehlenden Notwendigkeit für die langsame konventionelle inkrementale CT. Erst nach Einführung der schnellen Spiral-CT wurden erneut Überlegungen zur KM-Transitzeitbestimmung angestellt.

Hierbei sind Messungen mit einem Farbstoff (Indozyaningrün) zur Ermittlung der Passagezeiten vorgenommen worden (Harmon et al. (1992), Kopka et al. (1994a)).

Dieser Farbstoff ist bereits vor vielen Jahren für die Berechnung des Herzauswurfvolumens und zur groben Bestimmung der Leberfunktion evaluiert worden (Warner und Wood (1952), Paumgartner et al. (1969)). Damit können die KM-Transitzeiten zum arteriellen Gefäßsystem relativ genau kalkuliert werden (Kopka et al. (1994a)). Eine Bestimmung des exakten Zeitpunktes des maximalen Leberenhancements kann jedoch nicht gewährleistet werden (Harmon et al. (1992)). Dieses kann durch den Ableitungsort, z. B. am hyperämisierten Ohrläppchen, erklärt werden. An dieser peripheren Körperposition sind natürlich keine sicheren direkten Korrelationen zur Leberperfusion zu erkennen (Harmon et al. (1992), Kopka et al. (1994a)).

Der Einsatz eines lungengängigen USKM (SH U 508A) für die Bestimmung der individuellen KM-Transitzeiten erweist sich in einem vorklinischen Modellversuch als durchaus vielversprechend (Kopka et al. 1994b)). Spätere klinische Untersuchungen mit dem dann zugelassenen Präparat (Levovist[®], Schering AG, Berlin, Deutschland) offenbaren jedoch die Schwächen des Verfahrens zur Benutzung vor der Spiral-CT der Leber. Dieses kann einerseits durch die unterschiedliche KM-Kinetik vorwiegend bei der Lungenpassage und andererseits durch die Schwierigkeiten bei der zeitlich genauen sonographischen Messung in den Lebergefäßen erklärt werden.

Die Gabe eines geringen RKM-Volumens (Testbolus) zur Messung der Transitzeit zur Leber vor der geplanten Untersuchung erweist sich als relativ zuverlässig (Kopka et al. (1994a), Van Hoe et al. (1995)). Allerdings ist die Methode mit dem Nachteil einer vorherigen Auswertung der additiven KM-Applikation und dem damit verbundenen zeitlichen Mehraufwand behaftet. Außerdem können dadurch Beeinflussungen der Kreislaufparameter vor der eigentlichen Untersuchung, die zu einer Veränderung der Transitzeiten führen, auftreten. Nicht zuletzt muß auch an die Möglichkeit einer Maskierung von Lebertumoren durch den Testbolus berücksichtigt werden.

Die eben skizzierten Nachteile erklären die Forderungen nach einem direkt in der CT implementierten Softwareprogramm zur automatischen bzw. semiautomatischen KM-Bolusbestimmung (a et al. 1994, Kopka et al. 1995a)). Eine Weiterentwicklung initialer Ansätze zusammen mit einem namhaften CT-Gerätehersteller (General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) führt zur klinischen Einführung einer direkt in der CT

integrierten Software zur semiautomatischen KM-Bolustriggerung (SmartPrep[®]). Die ersten klinischen Ergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung des durchschnittlichen KM-Enhancements der Leber nach Anwendung dieses Verfahrens im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit fixen Startverzögerungen (Kopka et al. (1995a), Silverman et al. (1995e)). In weiterführenden klinischen Studien kann die Bedeutung dieser Software für die Triggerung der PVP der Leber zunehmend besser belegt werden (Silverman et al. 1995a), Funke et al. (1995), Silverman et al. (1996), Kopka et al (1996c)). Bei einem Konsensusgespräch deutscher Radiologen wird diese Methode als Standardverfahren für kontrastunterstützte Studien gefordert (Feuerbach et al (1996)). Nahezu alle großen CT-Gerätehersteller (Siemens, Philips, Toshiba, Picker) haben anschließend ähnliche Verfahren zum Bolustracking in ihre Geräte implementiert. Auch für den Einsatz der zunehmend häufiger durchgeführten biphasischen Spiral-CT der Leber, unter Einbeziehung der AP, erweist sich die Methode als vorteilhaft (Kopka et al. (1996c)). Es kann festgestellt werden, daß durch den Einsatz des KM-Bolustracking-Verfahrens eine exaktere zeitliche Erfassung der AP der Leber mit der CT möglich ist. Die reine AP vor einem substanziellen portalen KM-Einstrom in die Leber ist sehr kurz und wird von verschiedenen Autoren zwischen 7–20 s angegeben (Kopka et al. (1996c), Frederick et al. (1996)). Daraus wird die Notwendigkeit der präzisen zeitlichen Anpassung der Spiral-CT an die variable kurze AP erklärlich. Eine Schwäche des beschriebenen Verfahrens liegt zur Zeit in dem gerätetechnisch bedingten Intervall zwischen dem Erscheinen des Kontrastmittels in der Zielregion und dem Start des diagnostischen CT-Scans. Hierbei vergehen 7–10 s, die sich aus der Rekonstruktionszeit für die Meßbilder und der Tischbewegung von der Meßebeine in die Startposition des diagnostischen Scans zusammensetzt (Kopka et al. (1996c), Schweiger et al. (1998)). Während dieses Intervalls kann jedoch dem Patienten eine Ateminstruktion erteilt werden, damit die nachfolgende diagnostische Untersuchung nicht durch Atemexkursionen kompromittiert wird. Zur noch besseren Erfassung der AP der Leber muß eine Weiterentwicklung dieses Programms mit kürzeren Rekonstruktionszeiten erfolgen. Dieses ist um so wichtiger in Anbetracht der Tatsache, daß durch den Einsatz der Mehrzeilen Spiral-CT die Untersuchungszeit weiter reduziert wird und nunmehr tatsächlich die gesamte Leber während einer AP untersucht werden kann (Grabbe und Kopka (1999)).

Andere Ansätze zur Bestimmung der KM-Transitzeiten sind die Berechnung anhand zuvor erhobener Patientenparameter. Die dabei entwickelten CT-Nomogramme zeigen eine maximale KM-Anreicherung der Leber nach einem Intervall von 25 bzw. 32 s nach Beendigung der KM-Applikation abhängig von den Injektionsparametern (Irie et al. (1995b), Irie und Kusano (1996), Tello et al. (1997)). Diese Angaben beziehen sich jedoch nur auf einen Durchschnittswert einer Patientengruppe und können nicht als eine individualisierte Anpassung der Spiral-CT an die KM-Bolusapplikation angesehen werden. (Tello et al. (1997), Kopka et al. (1997)).

Es stellt sich zunehmend die Frage, ob für alle Patienten, bei denen eine biphasische Spiral-CT der Leber geplant ist, ein KM-Bolustracking notwendig ist. Außerdem wäre das Erkennen der Patienten wertvoll, die von einem solchen Verfahren profitieren, um sie vor der CT-Untersuchung zu selektionieren. Die bisher vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, daß eine zeitgerechte Durchführung der Spiral-CT in der AP sowie eine ausreichend hohe Parenchymkontrastierung während der PVP am besten mit einem KM-Bolustracking gelingt (Kopka et al. (1996a), Silverman et al (1996)). Es wird von anderen Autoren hingewiesen, daß für viele Patienten ein solches Meßverfahren überflüssig ist (Herts et al. (1995), Irie et al (1995a)). Tatsächlich zeigen unsere eigenen klinischen Erfahrungen, daß bei ungefähr 60% der Patienten weder eine mathematische Berechnung des Startdelays bzw. ein KM-Bolustracking notwendig ist und stattdessen ein empirisch festgelegtes Delay ausreichend ist. Es ist jedoch nicht sicher möglich, eine Unterscheidung zwischen diesen 60% und den übrigen 40% der Patienten vorzunehmen. Dieses gelingt auch nicht mit ausreichender Trennschärfe in Kenntnis von anamnestischen Angaben bzw. anderen vor einer CT-Untersuchung leicht zu erfassenden individuellen Patientenfaktoren. Somit sollte bei allen für eine biphasische Spiral-CT der Leber vorgesehenen Patienten ein KM-Bolustracking erfolgen. Die zusätzliche Strahlenexposition für die Patienten ist dabei vernachlässigbar. Sie liegt in der Größenordnung einer einzelnen zusätzlichen CT-Schicht. Der Aufwand für den Untersucher beschränkt sich auf wenige Monitoreingaben und führt nur zu einer geringen zeitlichen Verzögerung.

Durch eine multiple Regressionsanalyse verschiedener Patientenparameter kann eine Gleichung für das CT-Startdelay festgelegt werden, in die das Patientenalter, das Körpergewicht sowie die Pulsfrequenz in unterschiedlichen Abhängigkeiten eingeht. Als

Einzelparameter weist die Pulsfrequenz die stärkste (negative) Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,55$ auf. Durch entsprechend gewichtete Integration anderer Parameter, wie Alter und Körpergewicht, kann der Korrelationskoeffizient auf $0,7$ erhöht werden (Kopka et al. (1997)). Diese Ergebnisse bestätigen die empirischen Beobachtungen mehrerer Autoren, daß der Pulsfrequenz eine wichtige Rolle bei der Transitzeitbestimmung zukommt, aber als alleiniger Parameter nicht ausreichend ist (Schad et al. (1981), Heuser und Friedmann (1982)). Der Einfluß des Patientenalters, in das sicherlich altersbedingte Veränderungen, wie Herzleistung und Leberdurchblutung eingehen, ist bereits ebenfalls von anderen Autoren als ein wichtiger, die Transitzeit beeinflussender Parameter erkannt worden (Harmon et al. (1992)). Die Erkenntnis, daß das Körpergewicht die Höhe des Leberenhancements invers beeinflusst, zeigen Kormano et al. (1983) und Heiken et al. (1995). Beide Gruppen weisen allerdings auf die hohe Standardabweichung in ihren Ergebnissen hin. Andere Studien können diese negativ proportionale Beziehung der Leberkontrastierung zum Körpergewicht in dieser Form nicht bestätigen (Thorstensen et al. (1995), Kopka et al. (1995b)). Auch Brink et al. (1995) sehen nur eine grobe Unterscheidung zwischen leichten und sehr schweren Patienten für die Wahl des zu applizierenden KM-Volumens. Insgesamt wird in der Literatur nahezu ausschließlich ein absolutes KM-Volumen für alle Patienten und keine relative Anpassung der KM-Menge an das Körpergewicht vorgenommen. Daß hingegen das Körpergewicht einen Einfluß auf die Transitzeiten des Kontrastmittels hat, kann durch das meistens gleichzeitig vergrößerte Blutvolumen erklärt werden. Die auf der multiplen Regressionsanalyse basierende Gleichung erweist sich bei ca. 80 % der untersuchten Patienten als ausreichend für die Bestimmung des CT-Startdelays. Das Verfahren erscheint somit im Bedarfsfall als ein möglicher Ersatz für eine automatische Bolustriggerung. Da allerdings in den meisten neuen CT-Geräten ein KM-Bolustracking Programm integriert ist, sollte dieses wegen der überlegenen Harmonisierung zwischen CT-Untersuchung und Transitzeitbestimmung sowie der leichteren Übertragung auf unterschiedliche Körperregionen eingesetzt werden.

Diagnostischer Einsatz

Eine präzisere Diagnostik fokaler Leberläsionen ist nicht nur für den Nachweis bzw. Ausschluß von primären Lebertumoren oder Lebermetastasen, zur Artdiagnose und zur Stadieneinteilung von hohem Wert, sondern auch für das therapeutische Procedere von zunehmend größerer Bedeutung. Dieses ist besonders wichtig vor dem Hintergrund,

daß sich die therapeutischen Optionen aufgrund von vielfältigen medikamentösen und chirurgischen Fortschritten im letzten Jahrzehnt deutlich verbessert haben. Hierzu zählen u.a. die neue Konzepte in der Chemotherapie, Chemoembolisation, Ethanolinstillation, Radiofrequenzablation, laserinduzierte Thermotherapie, Radioimmuntherapie sowie großzügigere Indikationen bei Leberteilresektionen und –transplantationen. Dabei kann die durch die biphasische CT-Diagnostik Information im Einzelfall Einfluß auf die Wahl des therapeutischen Verfahrens nehmen. Wie bereits gezeigt, erlaubt die Spiral-CT neben der Nativdiagnostik die Akquisition einer AP und PVP der Leber zur Detektion fokaler Läsionen. Erste Arbeiten haben auf die Bedeutung dieser mehrphasigen Protokolle hingewiesen (Murakami et al. (1995), Hollet et al. (1995), Bonaldi et al. (1995), Oliver und Baron (1996), van Leeuwen et al. (1996)). Der Wert der AP für die Detektion hypervaskularisierter primärer und sekundärer Lebertumoren wird dabei herausgestellt. Es wird nunmehr kontrovers diskutiert, ob bei allen Indikationen eine Nativuntersuchung und zwei Serien nach KM-Injektion durchgeführt werden sollten (Huenerbein et al. (1998), Oliver et al. (1998)). Dieses Vorgehen würde neben einer nicht unerheblichen Strahlenexposition für den Patienten auch zu einem Ansteigen der Untersuchungskosten durch die vermehrte Röhrenbelastung, einen erhöhten Filmverbrauch und größere Datenspeicherkapazitäten führen.

Die Bedeutung der Nativuntersuchung für die Diagnostik fokaler Leberläsionen wird seit längerem widersprüchlich diskutiert (Chomyn et al (1992), Patten et al. (1993), Kopka et al. (1996a), Miller et al (1996), Frederick et al (1997), Oliver et al. (1997), Paulson et al (1998a)). Unbestritten ist der Nutzen einer Nativ-Serie für die Leberdiagnostik eingeschränkt, im Gegensatz zu anderen Organuntersuchungen. Die typischen CT-Befunde in der Nativdiagnostik, wie eine Verkalkung, eine umschriebene Verfettung oder eine Einblutung, treten innerhalb umschriebener Läsionen in der Leber relativ selten auf und haben darüber hinaus eine breite Differentialdiagnose (Baron (1994)). Außerdem können diese üblicherweise auch in den KM-Perfusionsphasen erkannt werden. Das Auftreten typischer morphologischer Befundmuster in der Untersuchung vor KM-Gabe ist selten spezifisch. Die native Untersuchung kann nicht sinnvoll als Ausgangsdichtewert vor KM-Applikation für die Beurteilung herangezogen werden. Das quantitative Enhancement einer Leberläsion dient nicht als Maßstab für deren Dignität. Unterstützt werden diese Aussagen durch die hier vorliegenden Ergebnisse, wonach

durch die Nativuntersuchung keine zusätzlichen diagnostischen Informationen hinsichtlich der Detektion und Charakterisierung von sekundären Lebertumoren erzielt werden konnten. Eine gewisse Bedeutung zur Verbesserung der Spezifität scheint die native Serie bei Patienten mit Leberzirrhose und vermutetem primären Lebertumor zu besitzen. Somit kann nach Auswertung der gezeigten Resultate auch aufgrund der zusätzlichen Strahlenexposition für den Patienten auf eine Untersuchung vor KM-Applikation bei der Frage nach Lebermetastasen verzichtet werden. Die Nativuntersuchung sollte jedoch bei Patienten mit ausgeprägter Leberzirrhose insbesondere zur Erhöhung der Spezifität eingesetzt werden. Dieses trifft vor allem auf die ohnehin schwierige Differenzierung von Regeneratknoten und kleinen HCC zu und wird durch mehrere Arbeiten belegt (Kihara et al. (1993), Ohashi et al. (1993), Baron (1996), Hwang et al. (1997)).

Der Wert eines Scans während der AP ist für die Detektion von hypervaskularisierten Tumoren unumstritten (Hollet et al. (1995), Bonaldi et al. (1995), Kopka et al. (1996a)). Es werden aber in dieser Kontrastierungsphase bestimmte Perfusionsphänomene erkannt, die einen intrahepatischen Tumor vortäuschen können (Itai et al. (1982), Itai et al. (1987)). Das wird auch in dieser Arbeit durch die niedrigen Spezifitäten der AP bei allen Untersuchungsgruppen dokumentiert. Die Detektion hypervaskularisierter Tumoren gelingt vornehmlich in der AP. In einem nicht unerheblichen Prozentsatz (40-60%) können diese jedoch sogar besser in der PVP detektiert werden (Oliver und Baron (1996), Frederick et al. (1997), VanHoe et al. (1997a), Kopka et al. (1996a)). Die große Gruppe der hypovaskularisierten Lebertumoren, wie die überwiegende Mehrzahl der kolorektalen Metastasen, kann am besten während der PVP erfaßt werden. Sinnvolle Zusatzinformationen sind weder durch den Einsatz der Nativuntersuchung noch durch eine Serie während der AP zu beobachten gewesen. Die bei kleinen hypovaskularisierten Metastasen schwierige Abgrenzbarkeit gegenüber Leberzysten kann ebenfalls nicht entscheidend durch eine weitere Untersuchungsphase verbessert werden (Kopka et al. (1996a)).

Die Untersuchung in einer AP und PVP hat eine große Bedeutung für Detektion und Charakterisierung von benignen primären Lebertumoren, wie die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) und das Hämangiom (Leslie et al. (1992), Baron (1994)). Insbesondere die FNH kann oftmals nur durch ein kurzzeitiges kräftiges Enhancement

während der AP detektiert werden, da diese Läsionen oft während der PVP isodens zum umgebenden Parenchym sind. Die Abgrenzung gegenüber einem hyperarterialisierten HCC bzw. einer hypervaskularisierten Metastase kann insbesondere bei Tumoren mit kleinem Durchmesser von <1 cm unmöglich sein. Auch die Unterscheidung einer FNH von einem Leberzelladenom erweist sich speziell bei kleinen Läsionen als schwierig (Mathieu et al. (1986), Brick et al. (1987)). Zur weiteren Diagnostik können hier szintigraphische Verfahren sinnvoll eingesetzt werden. Jedoch können auch dabei Probleme bei der Differenzierung eines Herdbefundes mit einem Durchmesser <1 cm auftreten (Trampert et al. (1993)). Die Diagnose des Hämangioms kann mit einer Spezifität von $>95\%$ mit einer biphasischen Spiral-CT der Leber erfolgen, wenn das typische mehrfach vorbeschriebene KM-Verhalten zu beobachten ist. Dazu zählen das fleckförmige randständige Enhancement, die sog. "cotton-wool patches", in der AP und die zunehmende zentripetale Kontrastierung der Läsion, dem sog. Irisblendenphänomen in der PVP (Cho et al. (1996), Hanafusa et al. (1997)). Die zusätzliche Durchführung einer Spätphase zur Dokumentation der vollständigen KM-Aufnahme des Herdbefundes, die in der Ära der konventionellen CT favorisiert wurde, erscheint insbesondere auch in Anbetracht der zusätzlichen Strahlenexposition, überflüssig.

Die in der vorliegenden Arbeit ausgeführten Ergebnisse erlauben keine absoluten Werte zur Sensitivität der Spiral-CT bei der Detektion von Herdbefunden, da die tatsächliche Anzahl insbesondere kleinster Tumoren nur durch eine histopathologische "lesion-by-lesion" Analyse bestimmt werden kann. Dabei ist eine deutlich geringe Sensitivität des Verfahrens zu erwarten. Das Ziel dieser Studie ist jedoch vielmehr die relative Bewertung verschiedener CT-Untersuchungsprotokolle. Dabei stellt sich heraus, daß nicht bei allen Patienten ein triphasisches Untersuchungsprotokoll sinnvoll ist. Durch eine Einteilung nach Vorliegen anamnestischer Informationen können differenzierte, an die jeweilige Situation angepasste Protokolle durchgeführt werden. Patienten mit zu erwartenden hypovaskularisierten Metastasen der Leber, wie z.B. bei einem bekannten kolorektalen Karzinom, werden in der Nachsorge ausschließlich in der PVP untersucht. Patienten mit potentiell hypervaskularisierten Metastasen bei entsprechenden Primärtumoren bzw. Patienten ohne Kenntnis des Primärtumors werden in einer AP und PVP untersucht. Bei bekannter Leberzirrhose und der Frage nach einem primären Lebertumor, wie einem HCC, werden alle drei Phasen (Nativdiagnostik, AP und PVP)

durchgeführt. Durch eine differenzierte Betrachtung der mehrphasischen Spiral-CT der Leber könnte ein Beitrag zu einer rationalen Untersuchungsstrategie geleistet werden. Durch die Einführung der Mehrzeilen Spiral-CT gewinnt diese Vorgehensweise weiterhin an Bedeutung, da durch die immer kürzeren Untersuchungszeiten nahezu beliebig viele Untersuchungsserien akquiriert werden könnten. Dieses Verfahren könnte sich in Zukunft durch eine weitere Optimierung der Untersuchungsparameter, insbesondere bei der problematischen Charakterisierung von kleinen Läsionen als hilfreich erweisen (Kopka, Grabbe 1999).

Ein weiteres Verfahren zur frühzeitigen Detektion kleinster Lebermetastasen kann möglicherweise die funktionelle Untersuchung der Leber während der AP sein. Einige Autoren postulieren, daß bei einer signifikanten Veränderung der Leberperfusion mit Akzentuierung der arteriellen Durchblutung ein Hinweis auf das Vorliegen von arteriell perfundierten malignen Lebertumoren sei (Fleming et al. (1983), Leveson et al. (1985), Ridge et al (1987), Miles et al. (1995), Platt et al. (1997a)). Damit könnte vor einer direkten Visualisation der indirekte frühe funktionelle Hinweis auf eine Leberfilialisierung gelingen. Initiale klinische Ergebnisse liegen bereits vor (Platt et al. (1997b), Miles et al. (1998)). Die Aussagekraft der bisherigen Resultate leidet jedoch noch unter den variablen und schwer reproduzierbaren Untersuchungsprotokollen. Durch den Einsatz der Mehrzeilen Spiral-CT könnte dieser funktionell diagnostische Ansatz durch eine Verbesserung der Untersuchungstechnik standardisiert werden. Die klinische Bedeutung einer indirekten Detektion eines Lebertumors ohne dessen direkte Lokalisation erscheint jedoch bisher noch fraglich. Platt et al (1997b) weisen auf die Abschätzung des Patientenrisikos für eine hepatischen Metastasierung und die daraus möglicherweise resultierende Bedeutung für die onkologische Behandlungsform hin. Bei einem Erfolg dieser Methode kann der CT durch die Duplexsonographie sicherlich eine starke Konkurrenz erwachsen (Robertson et al. (1992), Leen et al. (1995), Brink (1997)).

Bekanntermaßen liegen in der Gesamtbevölkerung benigne Leberläsionen in vielen Fällen vor, die erst zufällig durch ein bildgebendes Verfahren diagnostiziert werden. Karhunen (1986) konnte in einer pathologischen Studie zeigen, daß bei 52% aller gerichtsmedizinisch untersuchten Leichen ein benigner Lebertumor gefunden wurde. Nicht alle dieser zum Teil sehr kleinen Läsionen können mittels CT detektiert werden.

Die Rate auffälliger CT Befunde in einem ambulanten Normalkollektiv beträgt ca. 10-20% (Jones et al. (1992), Schwartz et al (1999)). Die statistische Auswertung kleiner fokaler Leberläsionen bei Patienten ohne oder mit einem potentiell hepatisch metastasierenden Primärtumor zeigt jedoch, daß der Anteil benigner Läsionen sehr groß ist. Jones et al. (1992) stellten fest, daß der Prozentsatz an inzidentell detektierten malignen Leberläsionen mit einem Durchmesser von unter 1,5 cm bei Patienten ohne bekannten Primärtumor nur weniger als 1% beträgt. In derselben Studie waren auch in der Subpopulation von Patienten mit einem potentiell hepatisch metastasierenden Primärtumor nur 49% der erkannten kleinen Herdbefunde Ausdruck einer hepatischen Metastasierung. In einer Arbeit von Schwartz et al (1999) erwiesen sich sogar 80% der kleinen fokalen Herdsetzungen bei Patienten mit bekanntem Primärtumor als benigne. Die weitere Aufschlüsselung der Ergebnisse zeigte, daß die Wahrscheinlichkeit einer sicher malignen Läsion bei Patientinnen mit Mamma-Karzinom mit 22% noch am höchsten ist. Demgegenüber wurden nur 14% der detektierten hepatischen Läsionen bei Patienten mit einem kolorektalen Primärtumor sicher als maligne eingestuft.

Dieses zeigt die Problematik der Spiral-CT mit der es jetzt schon möglich ist, Läsionen mit einem Durchmesser von 3 mm zu detektieren. Die Beurteilung solch kleiner Herdbefunde ist jedoch nahezu unmöglich. Entsprechende charakteristische KM-Anflutungsmuster können dabei nicht erkannt werden. Hier müssen zukünftige diagnostische Modalitäten ansetzen, um die immer kleineren detektierten Leberläsionen in einen vernünftigen klinischen Kontext zu stellen. Deshalb könnte sich auch der Einsatz lebertroper Kontrastmittel in der CT als sinnvoll erweisen. Der bisherige Kenntnisstand über solche, sich in der frühen klinischen Erprobung befindlichen Präparate, wie das Gd-EOB-DTPA (Schmitz et al. (1997a,b,c)), deutet auf eine abermals verbesserte Detektion von Läsionen hin, ohne jedoch bislang den Nachweis einer höheren Spezifität erbringen zu können. Dieses erklärt sich auch daraus, daß das Gd-EOB-DTPA für die CT-Diagnostik aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums nicht bolusförmig appliziert werden kann und somit eine wichtige Grundlage zur Charakterisierung von Lebertumoren fehlt. Hier scheinen Vorteile bei der MRT-Diagnostik erkennbar zu sein. Das lebertrope Gd-EOB-DTPA ist hier bolusförmig zu applizieren und es können neben der Erhöhung der Sensitivität auch eine Verbesserung der Spezifität erhofft werden, wie erste Ergebnisse einer klinischen Phase II – Studie ergeben (Vogl et al. (1996)). Die Entwicklung von tumorspezifischen

KM für die CT oder MRT ist zur Zeit noch in der experimentellen Laborphase und erscheint in den nächsten Jahren wegen der zu erwartenden Nebenwirkungsrate als wenig erfolgversprechend.

Insbesondere in Anbetracht der zunehmenden Bedeutung der MRT bei der Diagnostik fokaler Leberläsionen und des Einsatzes des intraoperativen Ultraschalls muß die Spiral-CT präzise definierte Aufgaben wahrnehmen, um ihren bisherigen hohen Stellenwert beizubehalten. Die Schwächen der CT, die insbesondere bei der Beurteilung von zirrhotisch veränderten Lebern auftreten, müssen als solche erkannt werden und diese Patienten möglichst gleich einer MRT-Untersuchung zugeführt werden (Müller et al. (1996)). Teilweise wird angeführt, daß bei Patienten, die wegen einer Lebermetastasierung einer chirurgischen Therapie zugewiesen werden, keine Spiral-CT nach periphervenöser KM-Applikation oder eine CTAP indiziert sei. Stattdessen wird eine MRT-Diagnostik, möglichst nach Gabe eines lebertropen Kontrastmittels oder die invasive Methode des intraoperativer Ultraschall empfohlen. Die bisherigen Studien, die beide CT-Verfahren mit der MRT ohne und mit lebertropen Kontrastmitteln vergleichen, leiden jedoch meistens an einer inhomogenen Patientenpopulation oder unterschiedlich entwickelten Untersuchungsprotokollen. So ist die Widersprüchlichkeit der Aussagen in der Literatur zu diesem Thema erklärlich (Urhahn et al. (1996)). Die hohe diagnostische Aussagekraft der Spiral-CT für die Diagnostik sekundärer Lebertumoren läßt dieses Verfahren zunächst, nicht zuletzt wegen der großen Verfügbarkeit, als die Standardmethode nach der Sonographie erscheinen. Dieser Stellenwert wird sicherlich nach Etablierung der Mehrzeilen Spiral-CT noch weiter gefestigt. Es ist dazu nötig, die CT-Untersuchungsprotokolle auf einem hohen Niveau zu standardisieren.

Schlußfolgerungen

Es konnte mit Hilfe von drei speziell hergestellten anthropomorphen Oberbauchphantomen die Bedeutung von unterschiedlichen Spiral-CT Untersuchungsparametern (Schichtdicke, Tischvorschubfaktor (Pitchfaktor), Rekonstruktionsintervall und Röhrenstrom) für die Erkennbarkeit von fokalen Leberläsionen variabler Größe und mit unterschiedlichem Kontrast zur Umgebung festgestellt werden. Diese müssen optimal aufeinander abgestimmt sein, um ein möglichst hohes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis von fokalen Herdbefunden zu ermöglichen. Dabei stellte sich bei der Einzeilen-Spiral-CT eine Schichtdicke zwischen 5 und 7 mm bei einem maximalen Pitchfaktor von 1,3 als vorteilhaft heraus. Das Rekonstruktionsintervall sollte, in Abhängigkeit von der Kollimation, eine Schichtüberlappung von 70% ermöglichen. Der zu applizierende Röhrenstrom konnte auf Werte zwischen 220 – 250 mA festgelegt werden und führt dabei zu einem ausreichend geringen Bildpunktrauschen.

In experimentellen Versuchen wurde nachgewiesen, daß durch den Einsatz der Mehrzeilen-Spiral-CT bei vergleichbarer Ortsauflösung zu einer herkömmlichen Einzeilen-Spiral-CT im Niedrigkontrastbereich eine dreifach schnellere Tischgeschwindigkeit erreicht werden kann. Dazu wurden bei diesem speziellen CT-System eine Schichtdicke von 3,75 mm bei einem Pitchfaktor von 1,5 eingesetzt. Das Rekonstruktionsintervall mußte nur eine maximal 60% -ige Überlappung der berechneten Einzelschichten für eine optimierte Detektion von Niedrigkontrastobjekten erreichen.

In einem klinischen Vergleich wurde ein Verfahren zur potentiellen Reduktion der Strahlenexposition des Patienten durch eine anatomisch adaptierte Modulation des Röhrenstroms evaluiert. Damit konnte bei konstanter Bildqualität der Röhrenstrom, in Abhängigkeit von der Untersuchungsregion, durchschnittlich um bis zu 13 % reduziert werden.

Die Auswertung der experimentellen Ergebnisse an einem besonders konstruierten Kreislaufmodell mit Herz-Lungenfunktion und die klinischen Vergleichsstudien zeigten, daß durch eine Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeiten und des Volumens des

Kontrastmittels die Bolusgeometrie verändert und die Kontrastierung des Leberparenchyms in der portalvenösen Phase verstärkt werden kann.

Demgegenüber hatten unter experimentellen und klinischen Bedingungen sowohl die Konzentration als auch der Typ (nicht-ionisch monomer bzw. dimer) des applizierten jodhaltigen Kontrastmittels nur einen geringen Einfluß auf die Bolusgeometrie oder den Dichteanstieg des Leberparenchyms in der portalvenösen Phase.

In einer vergleichenden Studie wurde die Aktivierung des Komplementsystems bis zu 240 Minuten nach intravenöser Applikation eines nicht-ionisch monomeren (Iopromid) bzw. eines nicht-ionisch dimeren (Iodixanol) Kontrastmittels als eine mögliche Ursache für Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Spätreaktionen untersucht. Dabei ergaben sich bei der Bestimmung durch neoepitopspezifische monoklonale Antikörper in einem Enzymimmunassay keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Aktivierung der Spaltprodukte C3 (C3b, iC3b, C3dg) und C5a des Komplementsystems.

Der Einsatz eines lungengängigen Ultraschallkontrastmittels war weder in experimentellen Ansätzen noch in der klinischen Anwendung für die Festlegung der geeigneten Zeitpunkte bei der biphasischen CT-Leberdiagnostik nützlich. Dieses konnte durch die unterschiedlichen Bolusgeometrien von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel und zuckerhaltigem Ultraschallkontrastmittel erklärt werden.

Versuche an einem Kreislaufmodell und vergleichende klinische Ergebnisse zeigten, daß die notwendigen Startverzögerungen für biphasische CT Untersuchungen der Leber nicht mit ausreichender Sicherheit weder durch ein zuvor festgelegtes Zeitintervall noch durch eine empirische Festlegung bestimmt werden können, da sie von verschiedensten ex- und intrinsischen Variablen abhängig sind.

Die retrospektive Auswertung verschiedener in- und extrinsischer Variablen eines Patientenkollektivs führte zur Generierung einer mathematischen Gleichung basierend auf einer multiplen Regressionsanalyse für die Startverzögerung der CT. In diese Gleichung gingen dann Lebensalter, Körpergröße und –gewicht sowie die aktuelle Pulsfrequenz des Patienten in unterschiedlicher Wichtung ein. Die dabei ermittelten Korrelationskoeffizienten bezüglich der Kontrastmittel-Transitzeiten zur arteriellen bzw.

portalvenösen Phase lagen bei 0,82 bzw. 0,78, während die unabhängige Berechnung der einzelnen Variablen nur unzureichende Werte ergab: Lebensalter (0,31 bzw. 0,21), Körpergröße (0,25 bzw. 0,28), Körpergewicht (0,01 bzw. 0,30), Pulsfrequenz (–0,40 bzw. –0,59).

Die prospektive klinische Anwendung der in Punkt 9 erwähnten Gleichung für die Bestimmung des optimalen Zeitpunktes für den CT Start ergab eine statistisch signifikante Verbesserung der Kontrastierung des Leberparenchyms im Vergleich zu einem vorher für alle Patienten festgelegten Zeitintervall oder einem durch den Untersucher empirisch bestimmten Startzeitpunktes.

Es konnte in Kooperation mit der Firma General Electric ein semiautomatisches Verfahren zum KM-Bolustracking entwickelt werden. Dabei wurde das üblicherweise applizierte Kontrastmittel durch repetitive CT-Monitorschichten mit niedriger Dosis in beliebig definierbaren Lokalisationen erfaßt und nach Erreichen eines festgelegten Schwellenwertes die diagnostische CT-Untersuchung manuell gestartet.

Die Auswertung von CT-Untersuchungen ergab eine breite Varianz des Beginns der arteriellen Perfusionsphase der Leber, der zwischen 15 und 34 s nach Start der Kontrastmittelgabe lag. Die arterielle Phase war mit einer Dauer von durchschnittlich ca. 12 s relativ kurz und konnte nur nach Einsatz des Bolustracking-Verfahrens mit der notwendigen Sicherheit bei allen Patienten während einer biphasischen CT-Untersuchung erfaßt werden.

Die vorgestellte Bolustracking-Methode war in der klinischen Routine zuverlässig einsetzbar. Sie erwies sich den anderen Methoden zur Bestimmung der CT-Startverzögerung für eine arterielle bzw. portalvenöse Untersuchungsphase der Leber als überlegen und stellt den heutigen Referenzstandard dar. Da nicht vorhergesagt werden kann welche Patienten besonders von der Methode profitieren, sollte sie daher generell bei CT-Untersuchungen der Leber eingesetzt werden.

Bei einer Auswertung von 378 CT-Untersuchungen der Leber, bei denen neben einer Nativdiagnostik auch die arterielle und die portalvenöse Kontrastierungsphase

eingesetzt wurden, ergab sich in Kenntnis der Anamnese die Möglichkeit ein zeit- und kosteneffektives Untersuchungsprotokoll mit hoher diagnostischer Qualität zu entwerfen.

Dabei erwies sich die alleinige Durchführung der portalvenösen Phase als ausreichend für Patienten mit bekannten Primärtumoren, die in aller Regel hypovaskularisierte Lebermetastasen ausbilden, wie z.B. die große Gruppe der kolorektalen Karzinome. Die dabei erzielte Sensitivität und Spezifität von 0,88 bzw. 0,86 bei einer Treffsicherheit von 0,88 konnte durch das Heranziehen der Nativdiagnostik und der arteriellen Phase nicht gesteigert werden.

Demgegenüber erwies sich die kombinierte Auswertung der arteriellen mit der portalvenösen Kontrastierungsphase für Patienten mit potentiell hypervaskularisierten Metastasen (z.B. bei endokrin aktiven Tumoren), mit Metastasen eines unbekannten Primarius oder primären Lebertumoren als bestes Untersuchungsprotokoll.

Auf die Nativdiagnostik hingegen konnte bei der Spiral-CT der Leber zur Frage von fokalen Läsionen verzichtet werden. Sie hatte allenfalls in der Beurteilung primärer Lebertumoren auf dem Boden einer Leberzirrhose eine gewisse Bedeutung.

Die Spiral-CT mit einem entsprechend optimierten Untersuchungsprotokoll für die Erfassung von hypo- bzw. hypervaskularisierten Metastasen hinsichtlich deren Sensitivität (0,86-0,88) und Spezifität (0,86-0,92), dem positiven Vorhersagewert (0,88-0,96) sowie der Treffsicherheit (0,87-0,89) wies ähnlich gute Ergebnisse für die unterschiedlichen Metastasentypen auf. Der negative Vorhersagewert fiel demgegenüber deutlich auf 0,69-0,77 ab. Dieses Ergebnis konnte hauptsächlich durch die schlechtere Detektionsrate von kleinen (< 5 mm) Metastasen erklärt werden.

Für die Diagnostik primärer Lebertumoren hatte die Spiral-CT eine deutlich niedrigere Sensitivität (0,78), Spezifität (0,82), negativen Vorhersagewert (0,61) und Treffsicherheit (0,79) als bei den Lebermetastasen. Die bei diesen Patienten meistens vorbestehende Leberzirrhose mit einer daraus resultierenden geringeren und

inhomogenen Kontrastmittelanreicherung der Leber erwies sich dafür als hauptverantwortlich.

Die Spiral-CT wird sich durch entsprechende Optimierungen, insbesondere auch nach Etablierung der Mehrzeilen-Spiral-CT, als ein aussagekräftiges Verfahren für die Diagnostik von fokalen Leberläsionen behaupten.

Literatur

- Araki T, Itai Y, Furui S, Tasaka A (1980): Dynamic CT densitometry of hepatic tumors. *AJR* 135, 1037-1043.
- Archer SG, Gray BN (1989): Vascularization of small liver metastases. *Br J Surg* 76, 544-548.
- Bae KT, Heiken JP, Brink JA (1998a): Aortic and hepatic peak enhancement at CT: effect of contrast medium injection rate- pharmacokinetic analysis and experimental porcine model. *Radiology* 206, 455-464.
- Bae KT, Heiken JP, Brink JA (1998b): Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT- Part I. prediction with a computer model. *Radiology* 207, 647-655.
- Bae KT, Heiken JP, Brink JA (1998c): Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT- Part II. effect of reduced cardiac output in a porcine model. *Radiology* 207, 657-662.
- Baker ME, Beam C, Leder R, Gulliver D, Paine SS, Dunnick NR (1993): Contrast material for combined abdominal and pelvic CT: can cost be reduced by increasing the concentration and decreasing the volume? *AJR* 160, 637-641.
- Baker ME, Pelley R (1995): Hepatic metastases: basic principles and implications for radiologists. *Radiology* 197, 329-337.
- Barret GJ, Parfrey GS, McDonald JR, Hefferton DM, Reddy ER, McManamon PJ (1992): Nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast material for intravenous use in patients perceived to be a high risk: randomized trial. *Radiology* 183, 105-110
- Baron RL (1994): Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR* 163, 323-331.
- Baron RL, Oliver JH, Dodd GD, Nalesnik M, Holbert BL, Carr B (1996): Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT. *Radiology* 199, 505-511.
- Becker GJ, Holdon RW (1983): Sodium dehydrocholate circulation times in digital

- subtraction angiography. *AJR* 140, 817-818.
- Berland LL, Lawson TL, Foley WD, et al. (1982): Comparison of pre- and postcontrast CT in hepatic masses. *AJR* 138, 853-858.
- Bernardino ME, Erwin BC, Steinberg HV, Baumgartner BR, Torres WE, Gedgaudas-McClees RK (1986): Delayed hepatic CT scanning: increased confidence and improved detection of hepatic metastases. *Radiology* 159, 71-74.
- Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C (1997): Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR contrast agent registry. *Radiology* 203, 611-620.
- Birnbaum BA, Jacobs JE, Yin D (1995): Hepatic enhancement during helical CT: a comparison of moderate rate uniphasic and biphasic contrast injection protocols. *AJR* 165, 853-858.
- Bismuth H (1982): Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 6, 3-9.
- Bismuth H, Corlette MB (1975): Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 140, 170-178.
- Blum HE: Tumoren der Leber und des biliären Systems; in *Hepatology*; hrsg. v. Gerok W, Blum HE; Urban & Schwarzenbeck Verlag, München. 1995, 635-649.
- Bloch F (1946): Nuclear induction. *Phys Rev* 70, 460-474.
- Bonaldi VM, Bret PM, Reinhold C, Atri M (1995): Helical CT of the liver: value of an early hepatic arterial phase. *Radiology* 197, 357-363.
- Bree RL, Parisky YR, Bernardino ME, Costello P, Leder R, Brown PC (1994): Cost-effective use of low-osmolality contrast media for CT of the liver: evaluation of liver enhancement provided by various doses of iohexol. *AJR* 163, 579-583.
- Bressler EL, Alpern MB, Glazer GM, Francis IR, Ensminger WD (1987): Hypervascular hepatic metastases: CT evaluation. *Radiology* 162, 49-54.
- Brick SH, Hill MC, Lande IM (1987): The mistaken or indeterminate CT diagnosis of hepatic metastases: the value of sonography. *AJR* 148, 723-726.
- Brink JA (1997): Increased CT contrast enhancement of "normal" hepatic parenchyma

- may herald “occult” metastases. *Radiology* 205, 37-38.
- Brink JA, Heiken JP, Balfe DM, Sagel SS, DiCroce J, Vannier MW (1992): Spiral-CT: decreased spatial resolution in vivo due to broadening of section-sensitivity profile. *Radiology* 185, 469-474.
- Brink JA, Heiken JP, Forman HP, Sagel SS, Molina PL, Brown PC (1995): Hepatic spiral CT: reduction of dose of intravenous contrast material. *Radiology* 197, 83-88.
- Brooks RA, Di Chiro G (1976): Statistical limitations in x-ray reconstructive tomography. *Med. Phys.* 3, 237-240.
- Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD (1996): From the Archives of the AFIP: Focal nodular hyperplasia of the liver, radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 16, 369-388.
- Bunke J: Computertomographie; in *Moderne Bildgebung: Physik, Gerätetechnik, Bildbearbeitung und –kommunikation, Strahlenschutz, Qualitätskontrolle*; hrsg. v. Ewen K, Mödder U; Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1998, 153-171.
- Burgener FA, Hamlin DJ (1981): Contrast enhancement in abdominal CT: bolus vs. infusion. *AJR* 137, 351-358.
- Burgener GA, Hamlin DJ (1983): Contrast enhancement of hepatic tumors in CT: comparison between bolus and infusion techniques. *AJR* 140, 291-295.
- Caro JJ, Trindade E, McGregor (1991): The risks of death and of severe nonfetal reactions with high vs. low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR* 156, 825-832.
- Carriaga MT, Henson DE (1995): Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 75, 171-190.
- Chambers TP, Baron RL, Lush RM, Dodd GD, Miller WJ (1994a): Hepatic CT enhancement: comparison of ionic and nonionic contrast agents in the same patients. *Radiology* 190, 721-725.
- Chambers TP, Baron RL, Lush RM (1994b): Alterations in contrast material volume and rate of injection within the same patients. *Radiology* 193, 518-522.

- Cho JS, Kwag JG, Oh YR, Han SD, Song CJ (1996): Detection and characterization of hepatocellular carcinoma: value of dynamic CT during the arterial dominant phase with uniphasic contrast medium injection. *J Comput Assist Tomogr* 20, 128-134.
- Choi BI, Park JH, Kim BH, Kim SH, Han MC, Kim CW (1989): Small hepatocellular carcinoma: detection with sonography, computed tomography (CT), angiography and Lipiodol-CT. *Br J Radiol* 62, 897-903.
- Chomyn JJ, Stamm ER, Thickman D (1992): CT of melanoma liver metastases: is the examination without contrast media superfluous. *J Comput Assist Tomogr* 16, 568-571.
- Clauss W, Dinger J, Meissner C (1995): Renal tolerance of iotrolan-280, a meta-analysis of 14 double-blind studies. *Eur Radiol* 5, 79-84.
- Claussen CD, Lochner B: Klinische Anwendung der dynamischen Computertomographie; in *Dynamische Computertomographie*; hrsg. v. Claussen C, Lochner B; Springer Verlag, Berlin. 1983, 65-89.
- Claussen CD, Linke G, Felix R, Lochner B, Weinmann HJ, Wegener OH (1982): Bolusgeometrie und –dynamik nach intravenöser Kontrastmittelinjektion: Studien mit Hilfe der Chronographie. *Fortschr Röntgenstr* 137, 212-216.
- Claussen CD, Banzer D, Pfretzschner C, Kalender WA, Schörner W (1984): Bolus geometry and dynamics after intravenous contrast medium injection. *Radiology* 153, 365-368.
- Cox IH, Foley WD, Hoffmann RG (1991): Right window for dynamic hepatic CT. *Radiology* 181, 18-21.
- Craig GR, Peters RL, Edmonson HA: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts; in *Atlas of tumor pathology*; hrsg. v. Craig GR, Peters RL, Edmonson HA; WB Saunders Company, Philadelphia 1989.
- Czermak H, Gomez I, Gallowitsch HJ, Lind P (1993): Stellenwert nuklearmedizinischer Methoden in der Differentialdiagnose solider Leberherde. *Nuklearmedizin* 32, 183-187.
- Dawson P. (1985): Chemotoxicity of contrast media and clinical adverse effects: a

review. *Invest Radiol* 20, 310

Dawson P (1996): X-ray contrast-enhancing agents. *Eur J Radiol* 23, 172-177.

Dean PB, Violante MR, Mahoney JA (1980): Hepatic CT contrast enhancement: effect of dose, duration of infusion, and time elapsed following infusion. *Invest Radiol* 15, 158-161.

Dean PB, Kivisaari L, Kormano M (1983): Contrast enhancement pharmacokinetics of six ionic and nonionic contrast media. *Invest Radiol* 18, 368-374.

Diederich S, Lenzen H, Puskas Z, Koch AT, Yelbuz TM, Eameri M, Roos N, Peters PE (1996): Niedrigdosiscomputertomographie des Thorax. *Radiologe* 36, 475-482.

Dodd GD, Baron RL (1993): Investigation of contrast enhancement in CT of the liver: the need for improved methods. *AJR* 160, 643-646.

Elke M: Kinetik der Röntgenkontrastmittel; in *Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik –Eigenschaften, Nebenwirkungen, Behandlung*; hrsg. v. Elke M unter Mitarbeit namhafter Autoren; Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1992a, 38-46.

Elke M: Pharmokodynamik der Röntgenkontrastmittel; in *Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik –Eigenschaften, Nebenwirkungen, Behandlung*; hrsg. v. Elke M unter Mitarbeit namhafter Autoren; Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1992b, 46-80.

Elke M, Felder E, Gückel C, Speck U: Röntgenkontrastmittel (RKM), Magentresonanzkontrastmittel (MRKM) und Ultraschallkontrastmittel (USKM); in *Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik –Eigenschaften, Nebenwirkungen, Behandlung*; hrsg. v. Elke M unter Mitarbeit namhafter Autoren; Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1992c, 5-20.

Elke M, Radü EW, Schmitt HE: Nebenwirkungen der Röntgenkontrastmittel und Komplikationen bei radiologischen Untersuchungen in der Praxis; in *Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik –Eigenschaften, Nebenwirkungen, Behandlung*; hrsg. v. Elke M unter Mitarbeit namhafter Autoren; Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1992d, 80-87.

Fasel JHD, Selle D, Evertsz CJG, Terrier F, Peitgen HO, Gailloud P (1998): Segmental anatomy of the liver: poor correlation with CT. *Radiology* 206, 151-156.

- Fernandez MP, Bernardino ME (1991): Hepatic pseudolesions: appearance of focal low attenuation in the medial segment of the left lobe at CT-arterial portography. *Radiology* 181, 809-811.
- Feuerbach S, Lorenz W, Klose KJ, Gmeinwieser J, Lackner KJ, Landwehr P, Grabbe E, Klöppel R (1996): Kontrastmittelapplikation bei der Spiral-Computertomographie: Ergebnisse einer Konsensuskonferenz. *Fortschr. Röntgenstr.* 164, 158-165.
- Fink S, Chaudhuri K (1991): Physiological considerations in imaging liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Physiol Imaging* 6, 150-160.
- Fleming JS, Ackery DM, Walmsley BH, Karran SJ (1983): Scintigraphic estimate of arterial and portal blood supply to the liver. *J Nucl Med* 24, 1108-1113.
- Foley WD (1989): Dynamic hepatic CT. *Radiology* 170, 617-622.
- Foley WD, Hoffmann RG, Quiroz FA, Kahn CE, Perret RS (1994): Hepatic helical CT: contrast material injection protocol. *Radiology* 192, 367-371.
- Frederick MG, Paulson EK, Nelson RC (1997): Helical CT for detecting focal liver lesions in patients with breast carcinoma: comparison of noncontrast phase, hepatic arterial phase, and portal venous phase. *J Comput Assist Tomogr* 21, 229-235.
- Frederick MG, McElaney BL, Singer A, Park KS, Paulson EK, McGee SG, Nelson RC (1996): Timing of parenchymal enhancement on dual-phase dynamic helical CT of the liver: how long does the arterial phase predominate? *AJR* 166, 1305-1310.
- Freeny PC (1988): Hepatic CT: state of the art. *Radiology* 168, 319-323.
- Freeny PC, Marks WM (1986): Hepatic perfusion abnormalities during CT angiography: detection and interpretation. *Radiology* 159, 685-691.
- Funke M, Kopka L, Vosschenrich R, Oestmann JW, Grabbe E (1995): Bolusgetriggerte Spiral-CT: Ein neues programmgesteuertes Verfahren zur Kontrastoptimierung. *Fortschr Röntgenstr* 162, 335-337.
- Gao L, Heath DG, Kuszyk BS, Fishman EK (1996): Automatic liver segmentation technique for three-dimensional visualization of CT data. *Radiology* 201, 359-
- Garcia PA, Bonaldi VM, Bret PM, Liang L, Reinhold C, Atri M (1996): Effect of rate of

- contrast medium injection on hepatic enhancement at CT. *Radiology* 199, 185-189.
- Gazelle GS, Haaga JR (1992): Hepatic neoplasms: surgically relevant segmental anatomy and imaging techniques. 158, 1015-1018.
- Gerlowski L, Jain R (1983): Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *J Pharm Sci* 72, 1103-1127.
- Gmelin E, Rinast E, Ollrogge C (1987): Zur arteriellen Bolusdynamik ionischer und nicht-ionischer Kontrastmittel bei intravenöser Applikation. *Röntgen-Bl* 40, 9-11.
- Goresky CA, Ziegler WH, Bach GG (1970): Capillary exchange modeling: barrier-limited and flow-limited distribution. *Circ Res* 27, 739-764.
- Grabbe E, Kopka L (1999): Mehrschicht (-zeilen) Spiral-CT. *Fortschr Röntgenstr.* 170, M34-M36.
- Graf O, Gazelle GS, Kreuzer S, Halpern EF, Boehm P, Iechner G, Müller PR (1997): Enhancement of hepatic parenchyma, aorta and portal vein in helical CT: comparison of iodixanol and iopromide. *AJR* 168, 213-217.
- Greenway CV, Stark RD (1971): Hepatic vascular bed. *Physiol Rev* 51, 23-45.
- Greess H, Wolf H, Baum U, Kalender WA, Bautz W (1999): Dosisreduktion in der Computertomographie durch anatomie-orientierte schwächungsbasierte Röhrenstromregelung: Erste klinische Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 170, 246-250.
- Hamm B, Mahfouz AE, Taupitz M, Mitchell DG, Nelson R, Halpern E, Speidel A, Wolf KJ, Saini S (1997): Liver metastases: improved detection with dynamic gadolinium enhanced MR imaging? *Radiology* 202, 677-682.
- Hanafusa K, Ohashi I, Gomi N, Himeno Y, Wakita T, Shibuya H (1997): Differential diagnosis of early homogeneously enhancing hepatocellular carcinoma and hemangioma by two-phase CT. *J Comput Assist Tomogr* 21, 361-368.
- Harmon BH, Berland LL, Lee JY (1992): Effect of varying rates of low-osmolarity contrast media injection for hepatic CT: correlation with indocyanine green transit time. *Radiology* 184, 379-382.

- Harned RK, Chezmar JL, Nelson RC (1994): Recurrent tumor after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma: location and time of discovery as determined by CT. *AJR* 163, 93-97.
- Heiken JP, Weyman PJ, Lee JKT, Balfe DM, Picus D, Brunt EM, Flye MW (1989): Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. *Radiology* 171, 47-51.
- Heiken JP, Brink JA, McClennan BL, Sagel SS, Forman HP, DiCroce J (1993): Dynamic contrast-enhanced CT of the liver: comparison of contrast medium injection rates and uniphasic and biphasic injection protocols. *Radiology* 187, 327-331.
- Heiken JP, Brink JA, McClennan BL, Sagel SS, Crowe TM, Gaines MV (1995): Dynamic incremental CT: effect of volume and concentration of contrast material and patient weight on hepatic enhancement. *Radiology* 195, 353-357.
- Heinz-Peer G, Weninger F, Nowotny R, Herold CJ (1996): Strahlendosis der verschiedensten CT-Verfahren in der Lungendiagnostik. *Radiologe* 36, 470-474.
- Helmberger H, Bautz W, Vogel U, Lenz M (1993): CT-Arterioporthographie in Spiraltechnik zum Nachweis von Lebermetastasen. *Fortschr Röntgenstr* 158, 410-415.
- Herts BR, Paushter DM, Einstein DM, zepp R, Friedman RA, Obuchowski N (1995): Use of contrast material for spiral CT of the abdomen: comparison of hepatic enhancement and vascular attenuation for three different contrast media at two different delay times. *AJR* 164, 327-331.
- Heuser L, Friedmann G (1982): Technik der Kontrastmittelapplikation bei der Computertomographie des Herzens. *Radiologe* 22, 26-31.
- Hoffmeister HM, Heller W (1996): Radiographic contrast media and the coagulation and the complement systems. *Invest Radiol* 31, 591-595.
- Hollet MD, Jeffrey RB, Nino-Murcia M, Jorgensen MJ, Harris DP (1995): Dual-phase helical CT of the liver: value of arterial phase scans in the detection of small (<1.5 cm) malignant hepatic neoplasms. *AJR* 164, 879-884.
- Holley HC, Koslin DB, Berland LL, Stanley RJ (1989): Inhomogeneous enhancement of the liver parenchyma secondary to passive congestion: contrast-enhanced CT.

Radiology 170, 795-800.

Hopper KD (1996): Questions and answers: with helical CT, is nonionic contrast a better choice than ionic contrast for rapid and large i.v. bolus injections? AJR 166, 715-719.

Hosten N, Puls R, Bechstein WO, Felix R (1999): Focal liver lesions: doppler ultrasound. Eur Radiol 9, 428-435.

Hounsfield GN (1973): Computerized transverse axial scanning (tomography) I. Description of system. Br J Radiol 46, 1016-1022.

Hruby K, Stellamor K (1988): Kontrastmittelverhalten von Lebertumoren im CT-Korrelation zwischen Pharmokokinetik und feingeweblichem Bau. Röntgen-Bl 41, 133-139.

Hu H (1999): Multi-slice helical CT: scan and reconstruction. Med Phys 26,

Hu H, Fox SH (1996): The effect of table speed and collimation on tumor contrast and the slice profile in helical CT imaging. Med Phys 23, 1943-1954.

Hu H, Shen Y (1998): Helical CT reconstruction with longitudinal filtration. Med Phys 25, 2130-2138.

Hübener KH, Kalender WA, Metzger HOF (1982a): Erste klinische Erfahrungen mit der schnellen digitalen Aufnahme von Röntgentransmissionsprofilen beim Menschen (Chronogramm): Computertomographie 2, 83-91.

Hübener KH, Kalender WA, Metzger HOF (1982b): Fast digital recording of x-ray dilution curves: a preliminary evaluation. Radiology 145, 545-547.

Huenerbein R, Reuter P, Kuhn FP (1998): Value of noncontrast phase in detecting hypervascular metastases with triphasic helical CT? Radiology 209, 585.

Hwang GJ, Kim MJ, Yoo HS, Lee JT (1997): Nodular hepatocellular carcinomas: detection with arterial-, portal-, and delayed-phase images at spiral CT. Radiology 202, 383-388.

Irie T, Kusano S (1996a): Contrast-enhanced spiral-CT of the liver: effect of injection time on time to peak hepatic enhancement. J Comput Assist Tomogr 20, 633-637.

- Irie T, Kusano S (1996b): Effects of a liquid meal on contrast-enhanced CT of the liver. *AJR* 167, 1123-1127
- Irie T, Suzuki S, Yamauchi T, Kusano S (1995): Prediction of the time to peak hepatic enhancement to optimize contrast-enhanced spiral CT. *Acta Radiol* 36, 154-158.
- Isenberg J, Fischbach R, Kruger I, Keller HW (1996): Treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 16, 1291-1295.
- Itai Y, Moss AA, Goldberg HI (1982): Transient hepatic attenuation difference of lobar or segmental distribution detected by dynamic computed tomography. *Radiology* 144, 835-839.
- Itai Y, Ohtomo K, Kokubo T, Yamauchi T, Minami M, Yashiro N, Araki T (1986): CT of hepatic masses: significance of prolonged and delayed enhancement. *AJR* 146, 729-733.
- Itai Y, Hachiya K, Ohtomo K, Kokubo T, Yamauchi T (1987): Transient hepatic attenuation differences on dynamic computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 11, 461-465.
- Jones EC, Chezmar JL, Nelson RC, Bernardino ME (1992): The frequency and significance of small hepatic lesions (<15 mm) detected by CT. *AJR* 158, 535-539.
- Kalender WA (1995): Thin section three-dimensional spiral CT: is isotropic imaging possible? *Radiology* 197, 578-580.
- Kalender WA, Seissler W, Vock P (1989): Single breathhold spiral volumetric CT by continuous patient translation and scanner rotation. *Radiology* 173 (P), 414.
- Kalender WA, Polacin A, Süss C (1994): A comparison of conventional and spiral CT: an experimental study on the detection of spherical lesions. *J Comput Assist Tomogr* 18, 167-176.
- Kalender WA, Kachelrieß M, Wohlrab J (1997): Grundlagen der Spiral-CT: I. Prinzipien von Aufnahme und Rekonstruktion. *Z Med Phys* 7, 231-240.
- Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P (1990a): Spiral volumetric CT with single breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation.

Radiology 176, 181-183.

Kalender WA, Vock P, Polacin A, Soucek M (1990b): Spiral-CT: Eine neue Technik für Volumenaufnahmen. I. Grundlagen und Methodik. Röntgenpraxis 43, 323-330.

Kalender WA, Schmidt B, Zankl M, Schmidt M (1999a): A PC program for estimating organ dose and effective dose values in computed tomography. Eur Radiol 9, 555-562.

Kalender WA, Wolf H, Suess C, Gies M, Greess H, Bautz WA (1999b): Dose reduction in CT by on-line tube current control: principles and validation on phantoms and cadavers. Eur Radiol 9, 323-328.

Karhunen PJ (1986): Benign hepatic tumours and tumour-like conditions in men. J Clin Pathol 39, 183-188.

Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsura K (1990): Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese committee on the safety of contrast media. Radiology 175, 621-628.

Kaul A, Bauer J, Bernhardt D, Nosske D, Veit R (1997): Effective doses to members of the public from the diagnostic application of the ionizing radiation in Germany. Eur Radiol 7, 1127-1132.

Kihara Y, Tamura S, Yuki Y, et al. (1993): Optimal timing for delineation of hepatocellular carcinoma in dynamic CT. J Comput Assist Tomogr 17, 719-722.

Klews PM: Physik und Technik der Ultraschall Diagnoseverfahren; in Moderne Bildgebung: Physik, Gerätetechnik, Bildbearbeitung und –kommunikation, Strahlenschutz, Qualitätskontrolle; hrsg. v. Ewen K, Mödder U; Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1998, 197-221.

Klingensmith WC (1983): Regional blood flow with first circulation time-indicator curves: a simplified, physiologic method of interpretation. Radiology 149, 281-286.

Kopka L, Funke M, Krüger M, Schröder T, Schulz R, Grabbe E (1994a): Optimierung des Kontrastmittelbolus bei der Spiral-CT. Fortschr Röntgenstr 160, 361-363.

Kopka L., Funke M, Urbank A, Schröder T, Grabbe E (1994b): Kinetik eines Ultraschallkontrastmittels in einem Kreislaufmodell. Fortschr. Röntgenstr. 161,

273.

- Kopka L, Funke M, Fischer U, Vosschenrich R, Oestmann JW, Grabbe E (1995a): Parenchymal liver enhancement with bolus-triggered helical CT: preliminary clinical results. *Radiology* 195, 282-284.
- Kopka L, Funke M, Breiter N, Hermann KP, Vosschenrich R, Grabbe E (1995b): Anatomisch adaptierte Variation des Röhrenstroms bei der CT. Untersuchungen zur Strahlendosisreduktion und Bildqualität. *Fortschr Röntgenstr* 163, 383-387.
- Kopka L, Funke M, Vosschenrich R, Hagemann A, Oestmann JW, Grabbe E (1995c): Helical CT of the liver: evaluation of injection flow rate, mode, and scan delay with a reduced-volume contrast medium bolus. *J Comput Assist Tomogr* 19, 406-411.
- Kopka L, Müller D, Fischer U, Geisenheiner J, Grabbe E (1996a): Helical CT of the liver: value of noncontrast, arterial and portal venous phases for detecting liver metastases. *Radiology* 201(P), 144.
- Kopka L., Hermann KP, Funke M, Grabbe E (1996b): Helical CT of an upper abdomen phantom: signal-to-noise-ratio and detection rate of low contrast liver lesions with different scan parameters. *Radiology* 201(P), 190.
- Kopka L, Rodenwaldt J, Fischer U, Müller D, Oestmann JW, Grabbe E (1996c): Dual-phase helical CT of the liver: effects of bolus tracking and different volumes of contrast material. *Radiology* 201, 321-326.
- Kopka L., Rodenwaldt J, Grabbe E (1997): Dual phase helical CT of the liver: is a contrast material bolus tracking device necessary for all patients? *Radiology* 205(P), 338
- Kopka L., Rodenwaldt J, Kunz P, Grabbe E (1998a): Impact of different contrast material iodine concentrations on hepatic parenchymal enhancement in helical CT of the portal venous phase. *Radiology* 209(P), 216
- Kopka L., He HD, Foley WD, Hu H, Jacobson DR, Grabbe E (1998b): Low-contrast detectability of a new multislice versus a monoslice helical CT in a liver phantom. *Radiology* 209(P), 284
- Kormano M, Dean PB (1976): Extravascular contrast material: the major component of

- contrast enhancement. *Radiology* 121, 379-382.
- Kormano M, Partanen K, Soimakallio S, Kivimäki T (1983): Dynamic contrast enhancement of the upper abdomen: effect of contrast medium and body weight. *Invest Radiol* 18, 364-367.
- Krause W (1996): Application of pharmacokinetics to computed tomography: injection rates and schemes-mono-, bi-, or multiphasic? *Invest Radiol* 31, 91-100.
- Krause W, Niehues D (1996): Biochemical characterization of x-ray contrast media. *Invest Radiol* 31, 30-42.
- Krause W, Miklantz H, Kollenkirchen U, Heimann G (1996): Physikochemical parameters of x-ray contrast media. *Invest Radiol* 31, 72-80.
- Kreisler P, Trümmel KH: Magnetresonanztomographie; in *Moderne Bildgebung: Physik, Gerätetechnik, Bildbearbeitung und -kommunikation, Strahlenschutz, Qualitätskontrolle*; hrsg. v. Ewen K, Mödder U; Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1998, 171-175.
- Krouwels MM, Overbosch EH, Guit GL (1996): Iohexol vs. ioxaglate in lower extremity angiography: a comparative randomized double-blind study in 80 patients. *Eur J Radiol* 22, 133-135.
- Kruger RA, Anderson RE, Koehler PR, Nelson JA, Sorenson JA, Morgan T (1981): A method for the noninvasive evaluation of cardiovascular dynamics using a digital radiographic device. *Radiology* 139, 301-305.
- Lasser EC, Lyon SG, Berry CC (1997): Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 203, 605-610.
- Lauterbur PC (1973): Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242, 190-191.
- Leen E, Angerson WJ, Witherspoon H, Moule B, Cook TG, McArdle CS (1995): Detection of colorectal liver metastases: comparison of laparotomy, CT, US, and Doppler perfusion index and evaluation of postoperative follow-up results. *Radiology* 195, 113-116.

- Lenzen H, Roos N, Diederich S, Meier N (1996): Strahlenexposition bei der Niedrigdosiscomputertomographie des Thorax. *Radiologe* 36, 483-488.
- Leslie DF, Johnson CD, Johnson CM, Ilstrup DM, Harmsen WS (1992): Distinction between cavernous hemangiomas of the liver and hepatic metastases on CT: value of contrast enhancement patterns. *AJR* 164, 625-629.
- Leveson SH, Wiggins PA, Giles GR, Parkin A, Robinson PJ (1985): Deranged liver blood flow patterns in the detection of liver metastases. *Br J Surg* 72, 128-130.
- Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M (1997): Contrast agents for MR imaging of the liver: clinical overview. *Eur Radiol* 7, 507-512.
- Majewski A, Hendrickx, Brölsch C, Wiese H (1983): Computertomographische Densitometrie primärer Lebertumoren. *Fortschr Röntgenstr* 138, 8-14.
- Marchal G, Ni Y, VanDamme B, et al. (1992): Role of contrast agent perfusion and diffusion in the NMR signal enhancement of liver lesions. *J Comput Assist Tomogr* 16, 690-698.
- Mathieu D, Bruneton JN, Drouillard J, Pointreau CC, Vasile N (1986): Hepatic adenomas and focal nodular hyperplasia: dynamic CT study. *Radiology* 160, 53-58.
- Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al. (1991): Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 178, 493-497.
- Mayo-Smith WW, Gupta H, Ridlen MS, Brody JM, Clements NC, Cronan JJ (1999): Detecting hepatic lesions: the added utility of CT liver window settings. *Radiology* 210, 601-604.
- Merine D, Takayasu K, Wakao F (1990): Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of CT during arterial portography with CT after intraarterial injection of iodized oil. *Radiology* 175, 707-710.
- Middleman S: Transport phenomena in the cardiovascular system. Wiley, New York. 1972.
- Miles KA, Hayball MP, Dixon AK (1993): Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology* 188, 405-411.

- Miles KA, Leggett DAC, Kelley BB, et al. (1998): In vivo assessment of neovascularization of liver metastases using perfusion CT. *Br J Radiol* 71, 276-
- Miller DL, Simmons JT, Chang R, Ward BA, Shawker TH, Doppman JL, Chang AE (1987): Hepatic metastases detection: comparison of three CT contrast enhancement methods. *Radiology* 165, 785-790.
- Miller FH, Butler RS, Hoff FL, Fitzgerald SW, Nemcek AA, Gore RM (1996): Evaluation of triphasic helical CT of the liver in patients with neoplasms. *Radiology* 201(P), 144.
- Mitchell DG (1996): Fast MR imaging techniques: impact in the abdomen. *JMRI* 6, 812-
- Mollnes TE, Harboe M (1993): Neoepitope expression during complement activation. *Immunologist* 1, 43-49.
- Murakami T, Kim T, Oi H, Nakamura H, Igarashi H, Matsushita M, Okamura J, Kozuka T (1995): Detectability of hypervascular hepatocellular carcinoma by arterial phase images of MR and spiral CT. *Acta Radiol* 36, 372-376.
- Nelson RC (1991): Techniques for computed tomography of the liver: technique. *Radiol Clin North Am* 29, 1251-1258.
- Nelson RC, Chezmar JL, Peterson JE, Bernardino ME (1989): Contrast-enhanced CT of the liver and spleen: comparison of ionic and nonionic contrast agents. *AJR* 153, 973-976.
- Nelson RC, Moyers JH, Chezmar JL, Hoel MJ, Jones EC, Peterson JE, Cork RD, Bernardino ME (1991): Hepatic dynamic sequential CT: section enhancement profiles with a bolus of ionic and nonionic contrast agents. *Radiology* 178, 499-502.
- Niendorf HP, Wenzel-Hora BI, Dinger JC: Properties and clinical applications of dimeric nonionic contrast media; in *New dimensions in contrast media, proceedings of the second international symposium on contrast media*; hrsg. v. Katayama H, Brasch RC; Excerpta Medica, Amsterdam, 88-94.
- Ohashi I, Hanafusa K, Yoshida T (1993): Small hepatocellular carcinomas: two-phase dynamic incremental CT in detection and evaluation. *Radiology* 189, 851-855.

- Oliver JH, Baron RL (1996): Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation and pitfalls. *Radiology* 201, 1-14.
- Oliver JH, Federle MP, Baron RL (1998): Value of noncontrast phase in detecting hypervascular metastases with triphasic helical CT?: reply *Radiology* 209, 585-586.
- Oliver JH, Baron RL, Federle MP, Jones BC, Sheng R (1997): Hypervascular liver metastases: do unenhanced and hepatic arterial phase CT images affect tumor detection? *Radiology* 205, 709-715.
- Olsson B, Aulie A, Sveen K, Andrew E (1983): Human pharmacokinetics of iohexol: a new nonionic contrast medium. *Invest Radiol* 18, 177-182.
- Palmer FJ (1988): The RACR survey of intravenous contrast media reactions: final report. *Austr Radiol* 32, 426.
- Partanen K, Kormano M, Kivimäki T, Soimakallio S (1984): Comparison of iohexol and metrizamide in dynamic CT of the upper abdomen. *Eur J Radiol* 4, 207-208.
- Patten RM, Byun JY, Freeny PC (1993): CT of hypervascular hepatic tumors: are unenhanced scans necessary for diagnosis. *AJR* 161, 979-984.
- Paulson EK, Fisher AJ, DeLong DM, Parker DD, Nelson RC (1998a): Helical liver CT with computer-assisted bolus tracking technology: is it possible to predict which patients will not achieve a threshold of enhancement? *Radiology* 209, 787-
- Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, DeLong DM, Frederick MG, Nelson RC (1998b): Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology* 206, 143-150.
- Paumgartner G, Huber J, Grabner G (1969): Kinetics of the hepatic uptake of indocyanine green: influence of bilirubin and sodium glycocholate. *Experientia* 25, 1219-1223.
- Perkerson RB, Erwin BC, Baumgartner BR, et al. (1985): CT densities in delayed iodine scanning. *Radiology* 155, 446-455.
- Peters M, Wellek S, Dienes HP, Junginger T, Meyer J, Meyer zum Büschenfelde KH, Gerken G (1994): Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Evaluation of viral

- and other risk factors in a low-endemic area for hepatitis B and C. *Z Gastroenterol* 32, 146-151.
- Peterson MS, Baron RL, Dodd GD, et al. (1992): Hepatic parenchymal perfusion defects detected with CTAP: imaging-pathologic correlation. *Radiology* 185, 149-155.
- Peterson MS, Baron RL, Murakami T (1996): Hepatic malignancies: usefulness of acquisition of multiple arterial and portal venous phase images at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 201, 337-345.
- Phillips VM, Erwin BC, Bernardino ME (1985): Delayed iodine scanning of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 9, 415-419.
- Petry W, Heintges T, Hensel F, Erhardt A, Wenning M, Niederau C, Häussinger D (1997): Hepatozelluläres Karzinom in Deutschland. Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Prognose bei 100 konsekutiven Patienten einer Universitätsklinik. *Z Gastroenterol* 35, 1059-1069.
- Platt JF, Francis IR, Ellis JH, Reige KA (1997a): Hepatic enhancement at dual-phase helical CT. *Radiology* 205, 49-53.
- Platt JF, Francis IR, Ellis JH, Reige KA (1997b): Difference in global hepatic enhancement assessed by dynamic CT in normal subjects and patients with hepatic metastases. *J Comput Assist Tomogr* 21, 348-354.
- Polacin A, Kalender WA, Marchal G (1992): Evaluation of section sensitivity profiles and image noise in spiral-CT. *Radiology* 185, 29-35.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV (1946): Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 69, 37-38.
- Regan F, Cavaluzzi J, Nguyen B (1998): Fast MR abdominal imaging using the HASTE sequence. *AJR* 170, 1471-1476.
- Reiser UJ (1984): Study of bolus geometry after intravenous contrast medium injection: dynamic and quantitative measurements (chronogram) using an x-ray CT device. *J Comput Assist Tomogr* 8, 251-262.
- Ridge JA, Bading JR, Gelbard AS, Benua RS, Daly JM (1987): Perfusion of colorectal

- liver metastases: relative distribution from the hepatic artery and portal vein. *Cancer* 59, 1547-1553.
- Robertson J, Leen E, Goldberg JA, Angerson WJ, Sutherland GR, McArdle CS (1992): Flow measurement using duplex Doppler ultrasound: hemodynamic changes in patients with colorectal liver metastases. *Clin Phys Physiol Meas* 13, 299-310.
- Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fournanier G, Partensky C, Baumel H, Faivre J and the Fondation Francaise de Cancérologie Digestive (1995): Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 82, 1397-1400.
- Schad H, Brechtelsbauer H (1981): Eine zeitsparende, empirische Methode zur Berechnung der Flächen von Farbstoffverdünnungskurven bei der Bestimmung des Herminutenvolumens. *Anaesthesist* 30, 243-245.
- Schad N, Schepke P, Rohde U, Schepke H, Breit A (1982): Time triggered sequential angiographic computed tomography. *Europ J Radiol* 2, 162-169.
- Schad N, Schepke P, Rohde U, Schepke H, Schmid V, Breit A (1981): Timing of exposure in angiographic computed tomography. *Intervent Radiol* 4, 59-65.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A (1990): Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 77, 1241-1246.
- Schiebler TH und Schmidt W: Eingeweide des Oberbauchs; in *Lehrbuch der gesamten Anatomie des Menschen*; hrsg. v. Schiebeler TH und Schmidt W unter Mitarbeit namhafter Autoren; Springer Verlag, Berlin. 1983, 461-489.
- Schmielau J, Klempnauer J, Schmiegel W (1997): Cholangiokarzinome. *Internist* 38, 970-976.
- Schmitz SA, Häberle JH, Balzer T, Shamsi K, Boese-Landgraf J, Wolf KJ (1997a): Detection of focal liver lesions: CT of the hepatobiliary system with gadoxetic acid disodium, or Gd-EOB-DTPA. *Radiology* 202, 399-405.
- Schmitz SA, Wagner S, Schuhmann-Giampieri G, Krause W, Wolf KJ (1997b): Prototype liver-specific contrast medium for CT: preclinical evaluation of gadoxetic acid disodium, or Gd-EOB-DTPA. *Radiology* 202, 407-412.

- Schmitz SA, Wagner S, Schuhmann-Giampieri G, Krause W, Bollow M, Wolf KJ (1997c): Gd-EOB-DTPA and Yb-EOB-DTPA: two prototypic contrast media for CT detection of liver lesions in dogs. *Radiology* 205, 361-366.
- Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM (1999): Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 210, 71-74.
- Schweiger GD, Chang PJ, Brown BP (1998): Optimizing contrast enhancement during helical CT of the liver: comparison of two bolus tracking techniques. *AJR* 171, 1551-1158.
- Schwicker H, Thelen M (1993): Diagnostik und Verlaufskontrolle von Tumoren und Metastasen der Leber mittels bildgebender Verfahren. *Akt Radiol* 3, 144-151.
- Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system, 9. Auflage; Blackwell Scientific Publications, Oxford 1993
- Silverman PM, Cooper CJ, Weltman DI, Zeman RK (1995a): Helical CT: practical considerations and potential pitfalls. *Radiographics* 15, 25-36.
- Silverman PM, O'Malley J, Tefft MC, Cooper C, Zeman RK (1995b): Conspicuity of hepatic metastases on helical CT: effect of different time delays between contrast administration and scanning. *AJR* 164, 619-623.
- Silverman PM, Cooper C, Trock B, Garcia BS, Davros BJ, Zeman RK (1995c): The optimal temporal window for CT of the liver using a time-density analysis: implications for helical (spiral) CT. *J Comput Assist Tomogr* 19, 73-79.
- Silverman PM, Brown B, Wray H, Fox SH, Cooper C, Roberts S, Zeman RK (1995d): Optimal contrast enhancement of the liver using helical (spiral) CT: value of SmartPrep. *AJR* 164, 1169-1171.
- Silverman PM, Roberts SC, Tefft MC (1995e): Helical CT of the liver: clinical application of an automated computer technique, SmartPrep, for obtaining images with optimal contrast enhancement. *AJR* 165, 73-78.
- Silverman PM, Roberts SC, Ducic I, Tefft MC, Olson MC, Cooper C, Zeman RK (1996): Assessment of a technology that permits individualized scan delays on helical hepatic CT: techniques to improve efficiency in use of contrast material. *AJR* 167,

79-84.

- Small WC, Nelson RC, Bernardino ME, Brummer LT (1994a): Contrast-enhanced spiral CT of the liver: effect of different amounts and injection rates of contrast material on early contrast enhancement. *AJR* 163, 87-92.
- Small WC, Nelson RC, Bernardino ME, Brummer LT (1994b): Contrast-enhanced spiral CT of the liver: effect of different amounts and injection rates of contrast material on early contrast enhancement. *AJR* 163, 87-92.
- Soyer P, Bluemke DA, Bliss DF, Woodhouse CE, Fishman EK (1994): Surgical segmental anatomy of the liver: demonstration with spiral CT during arterial portography and multiplanar reconstruction. *AJR* 163, 99-103.
- Soyer P, Clément de Givry S, Gueye C, Lenormand S, Somveille E, Scherrer A (1996): Detection of focal hepatic lesions with MR imaging: prospective comparison of T2-weighted fast spin-echo with and without fat suppression, T2-weighted breath-hold fast spin-echo, and gadolinium chelate-enhanced 3D gradient-recalled imaging. *AJR* 166, 1115-1121.
- Speck U, Nagel G, Leistenschneider W, Mützel W (1977): Pharmakokinetik und Biotransformation neuer Röntgenkontrastmittel für die Uro- und Angiographie beim Patienten. *Fortschr Röntgenstr* 127, 270
- Sugerbaker PH (1990): Surgical decision making for large bowel cancer metastatic to the liver. *Radiology* 174, 621-626.
- Sugarbaker PH, Nelson RC, Murray DR, Chezmar JL, Bernardino ME (1990): A segmental approach to computerized tomographic portography for hepatic resection. *Surg Gynecol Obstet* 171, 189-195.
- Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T (1993): Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 80, 1032-1035.
- Sundgren PC, Baath L, Törnquist C, Grynne BH, Kjaersgaard P, Almen T (1996): Image quality and safety of iohexol in intravenous urography: a comparison with iohexol. *Br J Radiol* 69, 699-703.
- Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al. (1990): The diagnosis of small

- hepatocellular carcinomas: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *AJR* 155, 49-54.
- Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, Makuuchi M, Hasegawa H, Okazaki N, Hirohashi S (1990): The diagnosis of small hepatocellular carcinomas: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *AJR* 155, 49-54.
- Tao LC (1991): Oral contraceptive-associated liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma. *Cancer* 68, 341-347.
- Tello R, Seltzer SE, Polger M, Spaulding S, Savci G (1997): A contrast agent delivery nomogram for hepatic spiral CT. *J Comput Assist Tomogr* 21, 236-245.
- Thorstensen Ö, Isberg B, Aspelin P (1995): Contrast enhancement of the upper abdomen evaluated by CT: a comparison between iohexol 350 mg I/ml and iopamidol 370 mg I/ml. *Acta Radiol* 36, 549-551.
- Trampert L, Benz P, Ruth T, Oberhausen E (1993): Nuklearmedizinische Diagnostik fokaler Leberläsionen. *Nuklearmedizin* 32, 174-177.
- Tsukuma H, Hiyami T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, Kawashima T (1993): Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 328, 1797-1801.
- Tublin ME, Tessler FN, Cheng SL, Peters TL, McGovern PC (1999): Effect of injection rate of contrast medium on pancreatic and hepatic helical CT. *Radiology* 210, 97-101.
- Urban BA, Fishman EK, Kuhlman JE, Kawashima A, Hennessey JG, Siegekman SS (1993): Detection of focal hepatic lesions with spiral CT: comparison of 4- and 8-mm interscan spacing. *AJR* 160, 783-785.
- Urhahn R, Adam G, Keulers P, Kilbinger M, Günther RW (1996): Erkennbarkeit fokaler Leberläsionen: Vergleich von MRT bei 1,5 T und dynamischer Spiral-CT. *Fortschr Röntgenstr* 164, 301-307.
- VanHoe L, Marchal G, Baert AL, Gryspeerdt S, Mertens L (1995): Determination of scan delay time in spiral CT-angiography: utility of a test bolus injection *J Comput Assist Tomogr* 19, 216-220.

- VanHoe L, VanCutsem E, Vergote I, Baert AL, Bellon E, Dupont P, Marchal G (1997a): Size quantification of liver metastases in patients undergoing cancer treatment: reproducibility of one-, two-, and three-dimensional measurements determined with spiral CT. *Radiology* 202, 671-675.
- VanHoe L, Baert AL, Gryspeerdt S, Vandenbosh G, Nevens F, VanSteenbergen W, Marchal G (1997b): Dual-phase helical CT of the liver: value of an early-phase acquisition in the differential diagnosis of noncystic focal lesions. *AJR* 168, 1185-1192.
- VanLeeuwen MS, Noordzij J, Feldberg MAM, Hennipman AH, Doornewaard H (1996): Focal liver lesions: characterization with triphasic spiral CT. *Radiology* 201, 327-336.
- Verbeken EK, Tshibwabwa E, Pylyser K: Quantification of vascular and extravascular contrast distribution volumes in normal liver tissue and liver tumors; in *Advances in gastrointestinal radiology vol 1*; hrsg. v Herlinger H und Megibow AJ; Mosby, Chicago. 1991, 117-155.
- Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R, Schellenbeck M, Schumacher G, Balzer T, Schwarz W, Müller PK, Bechstein WO, Mack MG, Söllner O, Felix R (1996): Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 200, 59-65
- Waggenpack GA, Tabb DR, Tirulchelvam V, Ziegler L, Walterdorff K (1993): Three dimensional localization of hepatic neoplasms with computer generated scissurae recreated from axial CT and MR images. *AJR* 160, 307-309.
- Walkey MM (1991): Dynamic hepatic CT: how many years will it take 'til we learn?. *Radiology* 181, 17-18.
- Warner HR, Wood EH (1952): Simplified calculation of cardiac output from dye dilution curves recorded by oximeter. *J Appl Physiol* 5, 111-116.
- Werfel T, Zwirner J, Oppermann M, Sieber A, Begemann G, Drommer W, Kapp A, Götze O (1996): CD88 antibodies specifically bind to C5aR on dermal CD117+ and CD14+ cells and react with a desmosomal antigen in human skin. *J Immunol* 157, 1729-1735.

- Winkeltau G, Kraas E (1994): Leber, maligne Tumoren; in: Chirurgie; hrsg. v. Schumpelick V, Bleese NM, Mommsen U; 3. Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart. 1994, 667-669.
- Wolf GL (1986): Safer, more expensive iodinated contrast agents: how do we decide? *Radiology* 159, 557.
- Wolf GL, Arenson RL, Cross AP (1989): A prospective trial of ionic vs. nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. *AJR* 152, 939.
- Wright TL, Venook AP, Millward-Sadler GH: Metastatic tumors of the liver; in: Liver and biliary disease; hrsg. v. Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP; W.B. Saunders Company, London. 1993, 1096-1099.
- Würzner R, Werfel T (1997): Das Komplementsystem: Theoretische und praktische Aspekte bei dermatologischen und allergologischen Erkrankungen. *Der Hautarzt* 48, 588-596.
- Yoshikawa J, Matsui O, Kadoya M, Gabata T, Arai K, Takashima T (1992): Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses: CT-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 16, 206-211.
- Zeman RK, Baron RL, Jeffrey RB, Klein J, Siegel MJ, Silverman PM (1998): Helical body CT: evolution of scanning protocols. *AJR* 170, 1427-1438.